Die Depot-Neuroleptika: Nutzen und Risiken
Klinische Erprobung von Bromperidol-Decanoat bei der Behandlung florider schizophrener Syndrome in der Akut- und Langzeittherapie

Annette Konstanzer

Diss
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 2. 8. 84

· ὡς πεπρωμένης οὐκ ἔστι
θνητοῖς συμφορᾶς ἀπαλλαγή.

Sophokles, ΑΝΤΙΓΟΝΗ 1337

Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippius

Die Depot-Neuroleptika: Nutzen und Risiken
Klinische Erprobung von Bromperidol-Decanoat bei der Behandlung florider schizophrener Syndrome in der Akut- und Langzeittherapie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annette Konstanzer

München 1983

Inhaltsverzeichnis

Seite

Teil I

Die Depot-Neuroleptika: Nutzen und Risiken 1

Risiko Spätdyskinesie 4

Risiko Nebenerscheinungen 5

Risiko Depression 7

Antipsychotische Wirkung 8

Wirkung auf die Gesamtpersönlichkeit 9

Indikation 10

Differenzierte Wirkung 11

Therapiedauer 12

Therapeutischer Ansatz 14

Teil II

Klinische Erprobung von Bromperidol-Decanoat bei der Behandlung florider schizophrener Syndrome in der Akut- und Langzeittherapie

A Material und Methode

1. Chemische Struktur von Bromperidol-Dec. 16
2. Mögliche Vorteile 16
3. Zielsetzung 17
4. Fragestellung 17
5. Einschlußkriterien 18
6. Behandlungsplan 18
7. Untersuchungsinstrumente 19
8. Statistische Methoden der Auswertung 20

B Anamnesedaten und klinische Statistik

1. Anamnesedaten der Patienten 21
2. Altersverteilung der Patienten 21
3. Sozialer Status 22
4. Krankheitsvorgeschichte 22
5. Diagnoseverteilung 25
6. Stationäre Behandlungszeit 25
7. Teilnahmedauer an der Studie, Abbruchgründe 25

Seite

C Medikamentöse Behandlung
1. Dosierung 27
2. Orale Zusatzmedikation 30
3. Diskussion 31

D Psychopathologie
1. AMP-Ergebnisse 32
2. BPRS-Ergebnisse 42
3. Diskussion der psychopath. Ergebnisse 47

E Begleiterscheinungen
1. Begleiterscheinungen ohne Statistik 48
a) Frühdyskinesien 48
b) Akathisie 49
c) Tremor 49
d) Gastro-Intestinale Erscheinungen 49
e) Reflexverhalten 50
f) Vegetative Störungen 50
g) Spätdyskinesie 50
h) Pat. ohne Begleiterscheinungen 50
2. Webster-Skala 51
3. Simpson-Skala 52
4. Differenzierung nach Geschlecht und Alter 53
5. Antiparkinson-Medikation 55
6. Diskussion der Begleiterscheinungen 58

F Neuroendokrine Wirkungen
1. Prolaktin 59
2. Gewichtsveränderungen 61

G Laborwerte
1. Albumin 61
2. Glukose 58

H Wirkung auf Herz und Kreislauf
1. EKG 63
2. Blutdruck und Herzfrequenz 63

Seite

I Elektroenzephalographie
1. Klinische EEG's 64
2. Computer-analysiertes Pharmaco-EEG 66
3. Diskussion der EEG Ableitungen 77

K Thromboserisiko 78

L Plasmaspiegel
1. Differenzierte Ergebnisse 78
2. Korrelationen .....
a) Dosierung 81
b) Injektionsmengen unter Erhaltungstherapie 81
c) BPRS SUM + AMP 86
d) EPMS 88
e) Prolaktin 88
3. Diskussion 96

M Rückfallrate nach einem Jahr 96

N Abschließende Beurteilung unter Berücksichtigung der Fragestellung (S. 17) 98

Zusammenfassung 100

Anhang

I Originaldaten
Injektionsmengen 103
AMP-Syndrome 104
BPRS Summenscores 106
EPMS Webster und Simpson Gesamtwerte 107
EPMS Webster und Simpson gem. Alter und Geschl. 108
Prolaktin 109
Herzfrequenz und Blutdruck 109
Pharmako-EEG 110
Plasmaspiegel Gesamtwerte, männl. und weibl., ältere und jüngere 112

Seite

II Kasuistiken

Patient Nr. 1 113
Patient Nr. 2 115
Patient Nr. 4 116
Patient Nr. 5 117
Patient Nr. 6 118
Patient Nr. 7 119
Patient Nr. 8 121
Patient Nr. 9 122
Patient Nr. 10 123
Patient Nr. 11 124
Patient Nr. 12 126
Patient Nr. 14 127
Patient Nr. 15 128
Patient Nr. 17 130
Patient Nr. 18 131
Patient Nr. 19 132
Patient Nr. 21 133
Patient Nr. 22 135

III Verzeichnis der Tabellen 136
Verzeichnis der Figuren 137

IV Literaturverzeichnis 138

V Untersuchungsplan 153

VI Fragebogen für Begleiterscheinungen 155

TEIL I

DIE DEPOT-NEUROLEPTIKA: NUTZEN UND RISIKEN

Seit einigen Jahren steht die Langzeitmedikation mit Neuroleptika im Mittelpunkt der Behandlungsstrategie zur Rezidivprophylaxe remittierter Psychosen vom schizophrenen Typ. Wie sinnvoll dieses Therapiekonzept zur Verhütung von psychotischen Rezidiven ist, und wie wirkungsvoll Symptome supprimiert werden können, haben zahlreiche kontrollierte doppel-blinde Studien eindrucksvoll bewiesen (44, 76, 77, 78)+: weniger als die Hälfte der mit dem wirksamen Medikament behandelten Patienten erlitten einen Rückfall im Vergleich zur Plazebo-Gruppe. Werden die Folgen familiärer, sozialer und beruflicher Art berücksichtigt, welche häufige Hospitalisierungen für den betroffenen Menschen mit sich bringen (44), aber auch die sozio-ökonomischen Chancen, die sich aus der abnehmenden Zahl von Klinikbetten und Pflegeheimplätzen ergeben, so bleibt gegenüber Erfolg und Nutzen der Langzeitmedikation kaum ein Zweifel übrig (97).

Will der Arzt einen Patienten auf längere Zeit mit einem Neuroleptikum behandeln, so stehen ihm zwei Formen zur Verfügung: die kurz-wirksamen, täglich zu verabreichenden Medikamente und die Depotpräparate mit einer Wirkungsdauer von mindestens ein paar Tagen (148). Entscheidet sich der Arzt für ein Präparat das täglich zu applizieren ist - vielleicht, weil er gezielt Tag für Tag die Medikation steuern will - so wird er sich bald in die Situation gedrängt sehen, den Patienten wieder und wieder motivieren zu müssen die Tabletten oder Tropfen weiter einzunehmen (38, 146). Ist der Patient schon aus der Klinik entlassen und konsultiert den Arzt seltener, so bleibt das Gespräch mit dem Patienten einziger Anhaltspunkt für die Kooperation und seinen Willen, die Therapie fortzusetzen. Familiär und beruflich gut integrierte

+ Zahlen in Klammern: siehe Literaturverzeichnis

Patienten werden durch ihre Umgebung eher dazu angehalten (90). Es bleibt ein großer Rest allein lebender, eher kontaktarmer Patienten, die die Therapie beenden, weil sie sich gesund fühlen und ihren Nutzen nicht einsehen.

Wählt nun der Arzt ein Depot-Präparat, das praktisch zu handhaben ist und kontrolliert eingesetzt werden kann, so werden er und der Patient verschreckt durch Berichte von inhärenten und irreversiblen Spätdyskinesien (63), die den Patienten erst recht in soziale Isolation drängen (62), und persönlichkeitsverändernden Wirkungen mit lähmender Einengung des kognitiv-emotionalen Wahrnehmungsfeldes, Reduzierung der seelischen Reagibilität und "abortiver kataleptischer Blockade im kognitiv-emotionalen Erlebnisbereich"(34). Zuletzt steht die immer drohende depressive Gemütsverstimmung (68). Vom psychologischen Standpunkt her wird befürchtet, die Patienten unter Depot-Neuroleptika regredierten zu infantiler Abhängigkeit gegenüber dem Arzt (117), da sie durch die Injektion in ihrem Autonomiewunsch ständig frustranen Erfahrungen ausgesetzt seien, die sie wegen ihrer krankheitsbedingten Antriebsschwäche nicht kompensieren könnten.

Im Lichte dieser Aussagen stellt sich die Frage nach den Fortschritten und Risiken der Depot-Präparate gegenüber kurzwirkenden Präparaten umso eher , als die Zahl der Depot-Neuroleptika steigt, ihre Anwendung ständig ausgedehnt wird, und sie auch schon in die Praxen der Allgemeinmediziner und Fachärzte für Gerontologie Eingang gefunden haben (125).

Als 1966 das erste Depot-Präparat klinisch verfügbar war, hielten einige das für den wichtigsten Schritt in der Psychiatrie seit Entdeckung der Neuroleptika selbst (25, 76, 104, 137). Boten diese Mittel doch die Möglichkeit, durch die Injektion bei medikamentös unterversorgten Patienten eine sichere Behandlung zu gewährleisten und damit diesen Patienten Zeit zu geben, sich aus dem Zugriff der Krankheit, wie

sie sich manifestiert in der Tablette, die jeden Tag eingenommen werden will, zu befreien (137, 148). Außerdem werden die individuell unterschiedlichen Absorptionsleistungen im Magen-Darm-Trakt umgangen, der first-pass-Effekt durch Darmepithel und Leberzellen vermieden, in dem ein Teil des Wirkstoffs sofort metabolisiert und den Ausscheidungsorganen zugeführt wird (43). Bei intramuskulär zu verabreichenden Depot-Präparaten bilden die langkettigen Fettsäuren - verestert mit dem Wirkstoff - ein hydrophobes Depot im Muskelgewebe, in dem nach Hydrolyse der Ester-Bindung der Wirkstoff langsam freigesetzt wird und sofort an den Wirkort, das ZNS, gelangt (84). Daraus resultiert ein konstanter medikamentöser Spiegel, der nicht in täglichen Einnahme-Rhythmen schwanken sollte (146). Andere Untersuchungen geben zu Zweifeln Anlaß (115), indem sie bei häufigen Messungen zeigen, daß auch Depot-Präparate schwankende Blutspiegel nicht ausschließen (47, 62, 63), was vor allem für höhere Injektionsdosen gelten kann. Schließlich ist die Hydrolyse der Esterbindung, wie alle enzymatischen Vorgänge, temperaturabhängig. Bei submittierenden fiebrigen Erkrankungen kann das Depot vorschnell dahinschmelzen. Aus diesem Grund wird eine sorgfältige Beobachtung von Patienten unter Depot-Therapie bei fiebrigen Infektionen empfohlen (34, 100). Wird durch die intramuskuläre Injektion der first-pass Metabolismus von Magen-Darm-Wand und Leber vermieden, steigt die biologische Verfügbarkeit auf das Doppelte, verglichen mit dem oralen Präparat. Bei gleicher Wirkungsqualität genügt deshalb die Hälfte, wenn nicht ein noch geringerer Teil der oralen Dosis, um die Rezidivprophylaxe zu sichern (85). Diese entscheidende Tatsache kann auch durch den Hinweis auf die nur sporadische Einnahme oraler Neuroleptika durch die Patienten und dementsprechend niedrigerer Gesamtmengen nicht entkräftet werden, da ein Arzt vor der Entscheidung über Ja oder Nein und Dosierung einer Langzeitmedikation, derart unsichere, patienteninhärente Faktoren nicht in seine Überlegungen einbeziehen sollte. Die Folge wären willkürliche, rationalen

Kriterien nicht mehr unterliegende Therapien. Mit der abnehmenden neuroleptischen Dosis verbinden sich noch weitere positive Aspekte: es ist möglich, einen minimalen Serum-Spiegel des Medikaments aufrecht zu erhalten, der die kritische Wirkungsgrenze (91) gerade erreicht oder gering überschreitet, die Gefahr kumulativ-toxischer Dosen und mit ihr Inzidenz und Stärke dosisabhängiger Nebenwirkungen sinkt (90), Spätdyskinesien kann vorgebeugt werden, die unspezifisch sedativen, affektiv neutralisierenden, initiativeverarmenden Effekte (46) der Neuroleptika allgemein, treten zurück.

Trotz intensiver Forschung konnten überzeugende Aussagen über den Zusammenhang von Injektionsdosis, Serumspiegel und therapeutischer Antwort bis heute nicht aufgestellt werden (30, 144).

Risiko Spätdyskinesie

Gerade die fluktuierenden Serumspiegel könnten für jene hyperkinetischen Bewegungen des Rumpfes und der distalen Extremitäten (116) verantwortlich sein, wie sie als Spätdyskinesien zunehmend häufiger gesehen werden, je länger die Neuroleptika gebraucht werden und je mehr Altersgruppen die Patientenpopulation umfasst. Werden die möglicherweise bei vielen Patienten vorhandenen (63) Dyskinesien durch die höheren Plasmaspiegel der oralen Präparate noch verdeckt, so brechen sie bei sinkenden Spiegeln durch (116)als Folge hypersensitiver Rezeptoren für Dopamin, verursacht durch die neuroleptische Rezeptorblockade (96), die nun ungenügend wird. Dagegen stehen die Berichte anderer Autoren, die keine so stark schwankenden (85, 145) Plasmaspiegel gefunden haben. Die Beobachtung, daß bevorzugt ältere Patienten (41, 92) mit langjähriger Depot-Neuroleptikatherapie unter Spätdyskinesien leiden, führte zu der Vermutung, daß bei der Kumulation

toxischer Metaboliten oder der Muttersubstanz im Lauf der Zeit die altersbedingt geschwächten kompensatorischen Mechanismen im ZNS nicht mehr ausreichen, um die Manifestation zu verhindern, während orale Medikamente durch die Patienten wesentlich seltener eingenommen werden so daß geringere Mengen auf das ZNS wirken (61, 62, 97). Der Hinweis auf einen im Alter gestörten Dopaminabbau in Analogie zu den L-Dopa induzierten extrapyramidal-motorischen Erscheinungen bei der Therapie des M. Parkinson mag diese Theorie ergänzen. Was bleibt, sind Berichte über höhere Inzidenzen von Spätdyskinesien bei Depot-Neuroleptika (24, 62, 63, 92, 116), denen andere gegenüberstehen, die auch bei langjähriger Behandlung keine Spätdyskinesien finden konnten (112, 123). Dann wieder wird auf die Dosisabhängigkeit der Nebenerscheinungen verwiesen (44, 87) und eine Reduktion der Dosis oder Absetzen des Medikaments empfohlen, wenn erste Anzeichen auftreten, wie orofacial-dystonische und hyperkinetische Reaktionen (24, 61), um der drohenden Irreversibilität zu begegnen. Obwohl es noch keine prospektiven kontrollierten Studien gibt, die über Jahre den Verlauf oraler Kurzzeit - vs. Depottherapie untersuchen, und die beweisen würden, daß bei niedrigeren Dosen weniger Spätdyskinesien auftreten, erscheint die Logik dieser Strategie zum gegenwärtigen Zeitpunkt doch sehr zwingend (93): Individuelle und flexible Medikation hinsichtlich Dosierung und Injektionsintervall mit geringstmöglichen Dosen anstelle verkrusteter Therapiepläne sollte demnach die beste Prophylaxe gegen Spätdyskinesien sein (41, 65, 103).

Risiko Nebenerscheinungen

Die Neuroleptika, insbesondere hochpotenté, rufen unangehmere und auffälligere Begleiterscheinungen hervor als andere Psychopharmaka (121). Pharmakologisch bedingt vorwiegend aus hoch- und mittelpotenten Neuroleptika zusammengesetzte Depot-Präparate werden dieser Tendenz folgen, da eine unterschied-

liche galenische Zubereitung das Wirkungsspektrum einer Grundsubstanz nicht grundlegend ändern kann. Insoweit werden Patienten sowohl unter Kurzzeit- als auch entsprechenden Depot-Präparaten mit den gleichen Begleiterscheinungen zu kämpfen haben (24), der Bogen spannt sich dabei von extrapyramidalmotorischen über depressiogen-sedierende, neurologische und endokrine Störungen (106). Demgegenüber folgen die einzelnen Erscheinungen, verglichen mit den Kurzzeitpräparaten in ihrem Auftreten einem zeitlich zum Behandlungsbeginn verschobenen Muster: Parkinsonoide Störungen erreichen bereits 2 bis 5 Tage nach Injektion ihr Maximum (26, 95, 104), nicht erst Wochen später (123), wie die anderen Medikamente. Dyskinesien können schon Stunden nach Applikation beobachtet werden (148), Akathisien in den ersten Tagen (24). Vermutet wurde in diesem Zusammenhang, daß höhere Plasmaspiegel der aus dem Depot anflutenden Substanz in der ersten Woche die Inzidenz und Schwere der Begleiterscheinungen bestimmen, während mit abklingender Wirkung jene graduell verschwinden (106). Im weiteren Verlauf der Langzeittherapie sollte es gelingen, wird die Dosisabhängigkeit der Begleitsymptome ausgenützt, durch reduzierte Dosen die Symptomatik bei einem Großteil der Patienten (17 - 50 %) auf ein sehr diskretes Niveau zu senken (86, 87, 88, 140) - einige Studien berichten darüber (27, 38, 56, 151) - was durch die niedrigen Gesamtmengen eines Depot-Präparates bei konstanter antipsychotischer Wirkung begünstigt wird. Die allgemeinen Variablen der Neuroleptika-Therapie, wie Alter des Patienten (23), Geschlecht (26) und Individualdisposition (57, 136), vielleicht auch die affektive Einstellung (148), verdienen umso mehr Beachtung, als eine hohe Serumkonzentration durch parenterale Verabreichung sicherer erreicht und erhalten wird, und so auch geringe Überdosierungen deutliche Begleiterscheinungen herbeiführen, so daß daraus einige Autoren bereits auf eine höhere Toxizität der Depot-Präparate geschlossen haben (26, 126). In diesen Fällen stellte sich die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs als Nachteil heraus, insofern als Gegen-

maßnahmen im Sinne einer Dosierungsreduktion erst nach einem Intervall von mehreren Wochen voll zur Geltung kommen können. Zwischenzeitlich wird der Patient mehr Antiparkinsonmedikamente benötigen als bei den Kurzzeit-Präparaten, deren Wirkung wesentlich flexibler gesteuert werden kann (90). Auf lange Sicht jedoch gleichen sich die Häufigkeiten der unerwünschten Symptome von Kurz- und Langzeitpräparaten an (24, 90).

Die Antiparkinsonmedikation, ohne Zweifel indiziert bei akuten extrapyramidalmotorischen und dystonen Symptomen, fraglich auch bei frischer Akathisie (136), verliert ihre Berechtigung, wenn sie unkritisch fortwährend angewandt wird, um Nebenerscheinungen zu mildern oder ihnen vorzubeugen. Nicht nur kann es dadurch zu Gefährdungen des psychischen und neurologischen Zustands des Patienten kommen (65, 136), er wird vor allem in vielen Fällen einer überflüssigen Zusatzmedikation ausgesetzt, da sich durch verringerte Depotmengen die störenden Erscheinungen weit günstiger beherrschen lassen. Überläßt der Arzt dem Patienten die Entscheidung, ob ein Symptom medikamentös behandelt werden muß, so kann sich diese Verantwortungsabtretung bei einem gut aufgeklärten Patienten nur positiv auf das therapeutische Bündnis zwischen Arzt und Patient auswirken. Eine Suchtgefahr aufgrund der anregenden Eigenschaften von Antiparkinson-Medikamenten dürfte dabei nur in Einzelfällen entstehen (148).

Risiko Depression

Bereits wenige Jahre nach Einführung der Neuroleptika in den klinischen Alltag wurde über depressive Verstimmungen schizophrener Patienten berichtet (18, 69) und schon bald nachdem sich eindeutige Ursachenzusammenhänge nicht aufdecken ließen, drängte sich die Hypothese einer multicausalen Genese in den Vordergrund, unter die sich pharmakogene, psychoreaktive und

krankheitsimmanente Tatbestände subsumieren ließen (66, 69, 137). Wachsendes Interesse wurde danach dem Drogen-induzierten Anteil gewidmet, war er doch der einzige, der objektiv-experimenteller Beobachtung und Manipulation zugänglich war. Die Suche nach spezifischen Lebenssituationen, die den mentalen Zustand des Patienten beeinträchtigen und damit die Depression auslösen könnten, hat sich bis jetzt als erfolglos herausgestellt (89). Zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen die apathisch-depressiven Bilder, die häufig mit Akinese vergesellschaftet sind (37, 48), damit aber auf den neuroleptischen Ursprung hinweisen (111). Depot-Präparate mit ihrem konstanten Wirkspiegel, könnten deshalb vermehrt zu Depression führen, was aber bisher nicht eindeutig bestätigt worden ist. Wesentliche Unterschiede gegenüber Kurzzeitpräparaten werden nicht berichtet (24, 76, 100). Die Inzidenz liegt zwischen 5 (76), 30 (48, 109, 124) und 80 % (57). Bei akinetischen Formen, subjektiv vom Gefühl der Muskelschwäche oder Gelenksteifigkeit begleitet, wird ein Antiparkinsonmedikament eher nützen als ein Antidepressivum (89, 138).

Antipsychotische Wirkung

Obwohl Depot-Präparate in der klinischen Anwendung den gleichen Wirkstoff enthalten wie ihre entsprechenden oralen Medikamente, gibt es Anzeichen dafür, daß die Depot-Formen über den Effekt der oralen Behandlung hinaus den Zustand des Patienten verbessern und seine Anpassung fördern (64). Dies drückt sich vor allem sowohl in günstigeren Beurteilungen im BPRS Summenscore ($p \leq 0{,}05$) (16, 42) gegenüber Kurzzeitpräparaten als auch in der überzeugend niedrigeren Rate im Rahmen der Rückfallprophylaxe aus (25, 76, 77, 78, 104, 140). Hierfür ist sicher weniger das Präparat selbst, als vielmehr die Kontinuität der pharmakologischen Wirkung und die zuverlässige Verabreichung anzuführen (57, 65, 66).

Wirkung auf die Gesamtpersönlichkeit

Klagen die Patienten mit Depotneuroleptika über verringerte Spontaneität, Initiativeverarmung und Vitalitätseinengung - das Wort von der chemischen Zwangsjacke wartet dabei im Hintergrund (57) - ist das ein deutlicher Hinweis auf die subjektiv unangenehm empfundene Dämpfung, die von Neuroleptika allgemein ausgeht (148). Aber auch umgekehrte Fälle kommen vor: die Patienten fühlen sich so angeregt als hätten sie eine "Lachspritze" erhalten (34). Zweifellos sind diese Auswirkungen der Therapie in diesem akzentuierten Ausmaß nicht erwünscht, zweifellos aber ist die Therapie nötig um Rezidive zu verhindern oder persisitierende Symptome zu unterdrücken (70). Im Spannungsfeld dieser Überlegungen fällt es dem Arzt zu, abzuwägen, welche Prioritäten er setzt, um den Patienten nicht nur frei von den desintegrativen Empfindungen der Psychose zu machen, sondern ihn auch zu befähigen, sein Leben adäquat zu bewältigen (71). Berücksichtigt werden muß dabei die häufig belastungsspezifische Vulnerabilität der Patienten (70), die besonders sensibel auf affektiv gefärbte Faktoren in ihrer Umwelt reagieren, seien es jäh eintretende Lebensereignisse oder die dauernde emotionale Atmosphäre zu Hause (29, 102) . Hier schirmt gerade das Neuroleptikum den Patienten vor dem Streß eines an sich ereignislosen täglichen Miteinanderlebens ab (102). Wiederum kann Überdosierung während Depot-Therapie Auslöser für jene unnötig sedierende Wirkung sein, die mit dem Abklingen des psychotischen Erlebnisfeldes als intime neuroleptisch-induzierte Nebenwirkung wahrgenommen wird (34). Nichtsdestoweniger sind die Depot-Präparate aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften gerade für die Erhaltungstherapie geeignet, indem sie, individuell niedrig dosiert, trotzdem genügende Wirkspiegel aufweisen und so die Arbeitsfähigkeit insbesondere bei ambulanten Patienten nicht beeinträchtigen, vielmehr erst ermöglichen.

Indikation

Depot-Präparate sind indiziert vor allem bei chronischen Schizophrenien mit produktiven oder defektuösen Zuständen (22), bei subakuten Verläufen und bei rezidivierenden Formen mit kurzen Intervallen zwischen den Schüben (19, 44, 71). Zweifel besteht bei phasenhaften Verläufen mit Vollremission im (längeren) Intervall (71, 75, 148). Zurückhaltung sei geboten bei allen erstmaligen Episoden, reaktiv-psychogenen und unklaren Fällen, in denen die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nicht abgeschätzt werden kann (44, 57). Die ursprünglich antipsychotischen und rezidivprophylaktischen Eigenschaften der Depot-Präparate in der Langzeittherapie schizophrener Psychosen, zu denen empirisch gewonnene Nebenwirkungen wie Angst- und Spannungslösung, affektive Dämpfung, Verbesserung funktioneller Organstörungen und Stimmungsaufhellung hinzukamen, resultieren letztendlich in einem unscharf gezeichneten Indikationskreis, dem in mittleren und höheren Dosierungen chronische Schizophrenien zentrales Gewicht geben, der daneben andere Krankheitsentitäten einbegreift, wie schizo-affektive Psychosen, chronische Alkohol-Psychosen und Borderline-Fälle, und der marginal, aber mit zunehmender Bedeutung unter niedrigen Dosen somatische und neurasthenische Beschwerdebilder, auch in der Gerontologie, berührt (24, 28, 45, 57).

Nachdem in den ersten Jahren Depot-Präparate nur für die Erhaltungstherapie remittierter Psychosen zum Einsatz kamen, wurde schrittweise von Beginn des akuten Schubes an mit Depot-Formen therapiert. Aufgrund der doch wesentlich trägeren Steuerbarkeit und verzögerten Reaktion des Organismus auf Dosisänderungen - außer bei kleinen aber im Abstand von wenigen Tagen aufeinanderfolgenden Injektionen (38) - setzte sich eine Strategie durch, die das Depot als Basismedikation betrachtet und dazu gemäß täglicher Bewertung des klinischen Bildes das entsprechende Präparat in oraler Form hinzugibt.

Gegen Depot-Injektionen im akuten Schub wenden sich besonders folgende Gründe (Übersicht bei (26): es sei bei Kurzzeitpräparaten leichter, die Dosis den Symptomen anzupassen, nach der Remission sofort zu reduzieren und damit unerwünschten Begleiterscheinungen vorzubeugen, daneben würden Patienten, deren Diagnose verzögert gestellt wird, nicht unnötig belastet. Dem stehen die Vorteile der Basismedikation gegenüber: im Vergleich zur Kurzzeitform reicht die Hälfte oder ein noch geringerer Bruchteil an Medikament für die Behandlung aus, es sinken dadurch Anzahl und Ausprägung dosisabhängiger Begleiterscheinungen. Negativistisch-feindselige Reaktionen des Patienten gegenüber dem Medikament, die andernfalls täglich erneut überwunden werden müssen, können durch den sicheren therapeutischen Effekt der Depoteigenschaft umgangen werden, was die Arzt-Patient-Beziehung entlastet, Anpassungsschwirierigkeiten mindert und letztlich den Aufenthalt in der Klinik verkürzen hilft (24, 38, 75). Einem Aufflackern akuter Symptomatik kann in diesem Konzept schnell durch zusätzliche orale Gaben begegnet werden. Hat ein Patient das vorgesehene Neuroleptikum noch nie vorher erhalten, ist es günstig, einige Tage nur die orale Form zu geben, um die individuelle Reaktion abzuklären (38).

Differenzierte Wirkung

Die Fülle unterschiedlicher Krankheitsbilder im Rahmen der Schizophrenie würde Depot-Präparate mit spezifischer und differenzierter Wirkrichtung wünschenswert machen. Gemeinsam ist den Depot-Präparaten in niedriger Dosierung eine anxiolytisch-tranquillisierende, und in höherer Dosierung eine antipsychotische und mehr oder weniger unspezifisch-sedierende Qualität. Vergleichende Untersuchungen erbrachten zwar kaum wesentliche Unterschiede zwischen den gängigen Präparaten (22), andererseits sind aber die Eindrücke nicht zu vernachlässigen, die von zusätzlichen spezifischen Wirkungsprofilen

sprechen. Insbesondere soll Flupentixol-Decanoat durch aktivierende und Initiative-anregende Qualität Autismus, Negativismus und soziales Interesse günstig beinflussen, somit bei apathisch-antriebsarmen Syndromen die Rehabilitation fördern (22, 137, 149), während Perphenazin-Önanthat stärker sedierend wirkt und die feindselige Gespanntheit und Erregung von Patienten mit produktiven Symptomen senkt, dafür aber auch mehr Nebenerscheinungen verursacht (53, 66). Fluphenazin-Dekanoat, Penfluridol und Fluspirilene wirken weniger dämpfend, eignen sich gut bei ruhigen chronisch Schizophrenen mit Minus-Symptomatik und gehemmt-depressiven Syndromen (21, 60). Bromperidol-Decanoat, ein neues Präparat, besitzt gemäß ersten Erfahrungen bei geringer Inzidenz und Schwere von Nebenerscheinungen nur gering dämpfende Eigenschaften, mindert die Temperamentslage der Persönlichkeit nicht und ist damit gerade für im Berufsleben stehende Patienten geeignet. Unabhängig von der pharmakologischen Qualität beeinflussen auch intraindividuelle Faktoren den therapeutischen Erfolg: so können durch pharmakokinetische Unterschiede die Serumspiegel gleicher Dosen bei verschiedenen Personen ganz erheblich differieren, was bei bestimmten Patienten zu einer unbefriedigenden Antwort auf das Medikament führen kann (43). Individuell optimierte Dosen sind deshalb gerade in der Depot-Therapie unabdingbar.

Therapiedauer

Erklärt der Arzt im Gespräch mit Patient und Angehörigen, daß die Art der Erkrankung eine medikamentöse Nachbehandlung erforderlich macht, trifft er auch auf die Frage nach der Dauer dieser Behandlung. Es sind mehrere Kriterien, die in die Entscheidung eingehen sollten. In das Reservoir krankheitsimmanenter Faktoren, die die Indikation zur Dauertherapie begründen, fließen im Laufe der Zeit subtilere, psycho-sozial gefärbte Quellen, die das therapeutische

Bemühen überlagern, und, falls ihre Kräfte nicht berücksichtigt werden, den therapeutischen Erfolg ersticken können. Dazu gehören: die Krankheitsvorgeschichte, die nötigen Neuroleptikamengen zur Überwindung des akuten Schubes (44), der Chronifizierungsprozess schizophrener Symptome und die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls, die besonders in den ersten beiden Jahren nach einem Schub sehr hoch ist (42, 76, 77, 78), aber auch makrosoziale (organisatorische Bereitstellung von Nachsorgeeinrichtungen (140), sozio-kulturell bedingte Therapieprioritäten, gesellschaftliche Toleranz auffälligen Verhaltens) und mikrosoziale Gegebenheiten (Integration in Arbeits- und Lebensgemeinschaften, gesellschaftlicher Status, Kooperationsbereitschaft und Behandlungsziel (57)).
Auch im Hinblick auf die individuelle Krankheitsmanifestation gibt es differenzierte Therapiezeiten. Bei Ersterkrankungen mit Vollremission werden 3 - 12 Monate vorgeschlagen als remissionsstabilisierende Schutzmaßnahme bei verminderter affektiver Belastbarkeit. Häufigere Rezidive mit Teilremissionen sollten einige Jahre behandelt werden (71), wobei es noch keine sicheren Hinweise für den Nutzen der Therapie über 3 Jahre hinaus gibt, nachdem die Rezidivrate sich nach 3 Jahren der unbehandelten Gruppe annähert (66, 148). Wogegen ein anderer Autor mindestens 4 Jahre für erforderlich hält (90, 91) und dritte Autoren (44, 73, 74) bei hospitalisierten chronisch Kranken Absetzversuche fordern, da sie mit Recht darauf hinweisen, daß eben nicht alle Patienten ohne Medikament rezidivieren müssen, und selbst ein Rezidiv bei kontinuierlicher Überwachung schnell aufgefangen werden kann. In zwei anderen Untersuchungen bewiesen die Depot-Präparate, daß sie die Rückfallrate und die Hospitalisierungszeit gegenüber Kurzzeitpräparaten erheblich senken können (25,140,147).

Therapeutischer Ansatz

In allen für eine Langzeitmedikation relevanten Punkten hat sich die Depot-Form als günstiger erwiesen als die orale Form, mit Ausnahme flexibler, schneller Dosisanpassung in der Akutbehandlung (91).
Der entscheidende Vorteil der Depot-Präparate liegt in ihrer kontrollierten Handhabung. Der Arzt kennt die genaue Dosis unabhängig von der Kooperation des Patienten, er kann bei jeder Konsultation den psychopathologischen Status und die Nebenerscheinungen gegeneinander abwägen. Da die Beratung gerade beim ambulanten Patienten nicht durch wiederkehrende Motivationsanstrengungen verbraucht wird, bleibt Zeit um über Dinge zu sprechen, die für die tägliche Daseinsbewältigung ebenso wichtig sind (58) wie die Sicherheit vor erneutem Verlust der Persönlichkeitskontinuität durch einen neuen Schub. Regelmäßiger Kontakt mit durchaus flexiblen, der jeweiligen Problematik angemessenen Terminen, am besten in 14-tägigem Abstand, liefert nicht nur ein engmaschiges Netz spezialisierter Überwachung im Dienste optimaler Dosisanpassung, sondern kann durch die Gelegenheit zu allen Formen gesprächstherapeutischer, problemorienterter Führung die Lücken ausfüllen helfen, die krankheitsbedingte Mängel und Behinderungen der Soziabilität aufreißen (90, 91).
Unter dem Schutz dieses erweiterten Therapieansatzes sollten weder "orale Frustrationen" durch den Tablettenentzug, noch einseitige Abhängigkeiten entstehen (129), vielmehr erwächst dem Patienten die Chance zu mehr Selbstverwirklichung ohne einengende Klinikwände (17). Unter diesen Voraussetzungen sinkt auch die Zahl der Patienten, die nicht zum Termin erscheinen (42), denn die Injektion, mag sie auch machmal der einzige Grund sein (120), bleibt doch der wichtigste Anreiz für einen Besuch beim Arzt, der, falls der Patient ausbleibt, zumindest darüber sofort Bescheid weiß. Daß eine mißbräuchliche Verwendung des Medikaments durch den Patienten für einen Suizid ausgeschlossen ist, wenn nur der Arzt über das

Medikament verfügen kann, ist ein zusätzlicher Vorteil der Depot-Präparate (24, 57, 91). Die einzige Kontraindikation für die Anwendung eines Depot-Präparates dürfte der Wille des Patienten sein, der die Spritze, aus welchen Gründen auch immer, ablehnt und bereit ist, die Tabletten oder Tropfen täglich einzunehmen. Hierfür steht auch ein orales Depot-Präparat zur Verfügung.

In der Zusammenschau der Fortschritte und Risiken versammeln die Depot-Formen die wichtigsten Vorteile auf ihrer Seite. Werden die ökonomischen Argumente hinzugezählt, ist es nicht verwunderlich, daß die Depotneuroleptika immer weitere Verbreitung finden, und immer neue Depot-Präparate entwickelt werden. Die folgende Studie berichtet über die klinische Erprobung eines solchen Medikaments:

Bromperidol-Decanoat.

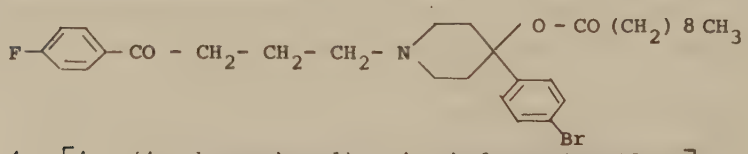
TEIL II

KLINISCHE ERPROBUNG VON BROMPERIDOL-DECANOAT BEI DER BEHANDLUNG FLORIDER SCHIZOPHRENER SYNDROME IN DER AKUT- UND LANGZEITTHERAPIE

A) Material und Methoden

Als Derivat der Butyrophenonreihe eng mit dem Haloperidol verwandt, wird Bromperidol seit acht Jahren in der Therapie von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis als hochpotentes Neuroleptikum mit 24-stündiger Wirkungsdauer benutzt. In vielen klinischen offenen und doppel-blinden Studien wurde seine ausgezeichnete antipsychotische Wirkung bei geringen Begleiterscheinungen und schnellem Wirkungseintritt immer wieder bestätigt (1 - 15). Verestert mit einer langkettigen Fettsäure liegt Bromperidol jetzt als Depot-Form mit 4-wöchiger Wirkungsdauer vor (83).

1. Chemische Struktur



4 - [4 - (4 - bromophenyl) - 4 - hydroxypiperidino] - 4 - fluorobutyrophenon Decanoat

2. Mögliche Vorteile

Nach acht Tagen Behandlung einer floriden psychotischen Symptomatik mit oraler Bromperidol-Medikation wird das Präparat als Depot-Injektion intramusculär verabreicht. Der frühzeitige Einsatz der Depot-Form würde wesentliche Vorteile

mit sich bringen:

- Die Umstellung des Patienten von einem Kurzzeit- auf ein Depotneuroleptikum entfällt.
- Die Gefahr erneuter Dekompensation oder Unverträglichkeit beim Wechsel auf ein Langzeitpräparat anderer chemischer Herkunft kann vermieden werden.
- Durch die Reduktion der Gesamtdosis aufgrund der Depot-Form verringern sich die Begleiterscheinungen.

3. Zielsetzung

Ziel dieser Untersuchung ist es, die klinische Möglichkeit der Behandlung einer floriden psychotischen Symptomatik mit einem Langzeitneuroleptikum, welches gleichzeitig zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden kann, zu prüfen.

4. Fragestellung

Nachdem sich Bromperidol-Decanoat noch in der klinischen Erpobungsphase befindet, stellen sich eine Reihe von Fragen zur spezifischen Qualität des Präparates:

a) Eignet sich die Kombination Bromperidol oral und Bromperidol-Decanoat i. m. zur Behandlung einer akuten psychotischen Symptomatik?
b) Kann innerhalb von acht Tagen die richtige Dosierung für das Depot-Präparat gefunden werden?
c) Welches sind Art und Umfang der Begleiterscheinungen während der gesamten Applikationsdauer?
d) Steht eine spezifische Wirkungsqualität im Vordergrund?
e) Welche Wirkung hat das Präparat langfristig?
f) Verkürzt sich die stationäre Aufenthaltsdauer?
g) Lassen sich aus der Diagnose Hinweise für den Behandlungserfolg erkennen?

5. Einschlußkriterien

Von Februar 1981 bis März 1982 behandelten die Ärzte der Nervenklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München 18 Patienten in einer offenen klinischen Studie mit der Kombination Bromperidol oral (Tropfen) und Bromperidol-Decanoat i. m. Die 18 Patienten, 9 Frauen und 9 Männer von 20 bis 47 Jahren, die in einem akuten psychotischen Zustand stationär aufgenommen waren, wurden für die Studie anhand folgender Einschlußkriterien ausgewählt:

- Paranoide und/oder katatone und/oder halluzinatorische Symptomatik.
- Die Diagnose einer Schizophrenie, ICDNr. 295. sollte wahrscheinlich sein.
- Die Patienten sollten für eine ambulante Weiterbetreuung geeignet und diese von der Klinik aus möglich sein.
- Schriftliches Einverständnis nach Aufklärung durch den Arzt.

Anschlußkriterien waren:
schwere körperliche Erkrankung
allergische Erkrankung (Asthma bronchiale, Medikamenten-allergie)
Möglichkeit einer Schwangerschaft (Frauen wurden nur nach negativem Schwangerschaftstest in die Studie aufgenommen)
Sprachschwierigkeiten
Alkoholisches Delir.

6. Behandlungsplan

Die Patienten konnten maximal 6 Monate = 175 Tage an der Studie teilnehmen.
Die medikamentöse Behandlung gliederte sich in 2 Abschnitte (s. Anhang S.153):
Bromperidol Tropfen (oral) Tag 0 - 7
(Ausschluß von allergisch-toxischen Reaktionen und Non-responders)

Bromperidol-Decanoat Injektionen i. m. in 4-wöchigem Abstand an Tag 8, 35, 64, 92, 120, 150, 175.
Nach Entlassung aus der Klinik wurden die Patienten ambulant weiterbetreut.
Während der Untersuchungszeit erhielten die Patienten keine anderen Medikamente außer Chloraldurat bei Schlafstörungen und Akineton^{R} (Biperiden) bei Auftreten eines Parkinsonoids p. o. oder parenteral bei Frühdyskinesien (Simpson Scala für extrapyramidalmotorische Begleiterscheinungen über 1,5 Punkte).
Gemäß klinischem Erfordernis konnten Bromperidol Tropfen zusätzlich zur Injektion verabreicht werden.
Eine medikamentöse wash-out Periode war nicht vorgesehen.

7. Untersuchungsinstrumente

Psychopathologie:
Zur Dokumentation der klinischen Symptome und des Verlaufs diente das AMP-System, Bogen 3 und 4 (20, 31, 32, 113, 133) und die BPRS rating scale nach Overall & Gorham (118, 119).

Extrapyramidalmotorische Begleiterscheinungen:
EPMS wurden gemäß den Skalen von Webster (142) und Simpson (135), Frühdyskinesien, Akathisie, Tremor und vegetative Störungen nach einem hausinternen Fragebogen (siehe Anhang S. 155) aufgezeichnet.
An den Tagen 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 64, 92, 120, 150, 175, bildete jeweils ein ca. 45-minütiges halbstrukturiertes Interview mit neurologischer Begutachtung die Grundlage für die Dokumentation der klinischen Befunde eines Patienten anhand AMP, BPRS und EPMS-Skalen.

Sonderuntersuchungen und Laborwerte:
An den Tagen 0, 7, 35, 64, 92, 120, 150, 175, wurden EKG, klinisches EEG und Pharmako-EEG vor der Injektion abgeleitet.

Blut und Urin wurden während des stat. Aufenthaltes wöchentlich, später an jedem Injektionstag morgens nüchtern abgenommen. Daraus wurden folgende Werte bestimmt: Differentialblutbild mit Leukozyten (stabkernige, segmentkernige eosinophile), Lymphozyten, Monozyten, Hämoglobin, Erythrozyten, Bilirubin, GOT, GPT, Kreatinin, Natrium, Kalium, Blutzucker (nüchtern), Serum-Elektrophorese (Gesamteiweiß, Albumin, $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$), Urinstatus mit Sediment und ph-Wert.

Zur Beobachtung neuroendokriner Effekte wurden von den Blutproben je 2 Serumproben hergestellt, tiefgekühlt, in 2 Fraktionen mittels RIA auf Prolaktin untersucht.
Abnahmezeitpunkte: Tag 0, 7, 35, 64, 92, 120, 150, 175.
In gleicher Weise wurden je 2 Serumproben hergestellt, tiefgekühlt aufbewahrt, und von der Herstellerfirma per RIA nach der Methode von Michiels (39, 52, 110) auf Bromperidol-Plasmaspiegel untersucht.
Abnahmetage: 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 64, 92, 120, 150, 175.

8. Statistische Methoden der Auswertung

Aufgrund der besonderen Situation des Datenmaterials wurden verteilungsfreie Verfahren gewählt (36, 59, 79):
Wilxoxon's matched pair signed rank test (143)
Vorzeichentest nach Dixon und Mood (49)
Spearman's Korrelationskoeffizient (139)
Spearman's Korrelationskoeffizient korrigiert für Bindungen (ties) nach Kendall (94)
U-Test nach Wicoxon, Mann und Whitney (107)
Pearson's Korrelationskoeffizient (36).
Die Daten des AMP-Systems wurden durch Computerprogramm mittels ANOVA, Varianzanalyse für wiederholte Messungen (Cochran Q-Test und McNemar) ausgewertet.

B) Anamnese und klinische Statistik

1. Anamnesedaten der Patienten

Tab. 1

Nr.	Initialen	Geschl.	Alter	ICD.Nr.	bisher. Schübe	Erkrankungs-dauer (Jahre)
1	H.B.	w	22	295,1	0	Erstmanifest.
2	I.B.	w	41	295,7	3	4
4	A.I.	w	26	295,7+317,0	0	Erstmanifest.
5	G.M.	w	47	295,6	1	3
6	H.J.	w	43	279,0	1	5
7	N.G.	m	20	295,3	0	Erstmanifest.
8	S.K.	m	45	295,3	1	1
9	K.P.	m	22	295,4	1	2
10	M.R.	w	28	298,3,4	0	Erstmanifest.
11	S.H.	m	47	295,3	2	11
12	S.G.	m	40	295,6	7	10
14	K.D.	m	30	295,3	1	2
15	M.C.	w	31	295,6	6	10
17	L.M.	m	44	295,6	3	16
18	F.M.	m	20	295,4	0	Erstmanifest.
19	H.R.	w	22	295,3	2	3
21	K.G.	m	31	295,7	4	12
22	H.G.	w	26	291,9	1	4

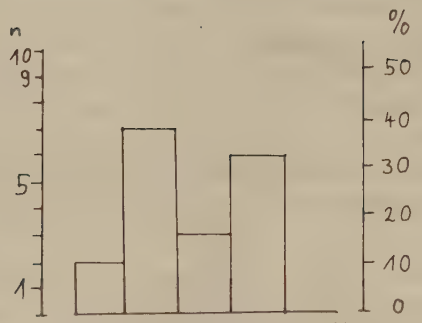
Die Nummern 3, 13, 16 und 20 konnten nicht besetzt werden, da diese Patienten bereits wenige Tage nach Aufnahme in andere Kliniken verlegt wurden (Nr. 13 und 20), keine Reaktion auf das Medikament zeigten (Nr. 16) oder entlassen wurden (Nr. 3).

2. Altersverteilung der Patienten

Die 9 Frauen und 9 Männer sind zwischen 20 und 47 Jahre alt.
Durchschnittsalter: 33,2 $\pm$ 10,7 J.
weibl. Ø Alter: 33,0 J.
mänql. Ø Alter: 33,3 J.

Die Altersverteilung zeigt Fig. 1.

Fig. 1



Altersverteilung der Patienten

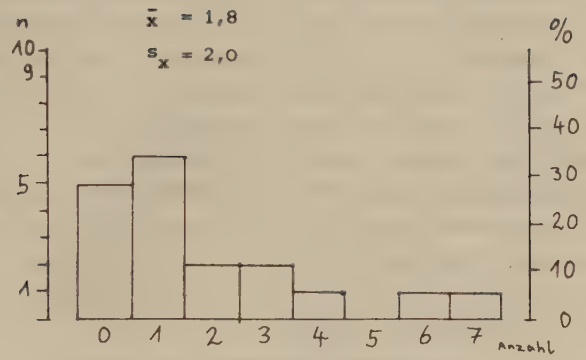
3. Sozialer Status

3 Patienten haben Abitur (Nr. 1, 9, 15), 8 Patienten eine abgeschlossene Berufsausbildung (Nr. 2, 4, 6, 7, 8, 12, 17, 22), die übrigen 7 Patienten sind nicht ausgebildet. Im Berufsleben oder in Ausbildung standen vor Aufnahme 12 Patienten. Ohne Beruf waren 6 Pat. (Nr. 1, 5, 14, 17, 18, 22).
Kein Pat. war vor Studienbeginn länger als 6 Monate krankheitsbedingt hospitalisiert. Zu 15 ledigen Pat. kommen 1 gesch. (10) und 2 verheiratete (Nr. 8, 11).

4. Krankheitsvorgeschichte der Patienten

In dieser Studie sind 61 % zum ersten oder zweiten Mal stationär psychiatrisch behandlungsbedürftig, 39 % sind bereits zwei- oder mehrmals Patienten einer psychiatrischen Station gewesen. Im Durchschnitt ergeben sich daraus 1,8 $\pm$ 2,0 bisherige stat. Aufenthalte, jedoch waren die männlichen Pat. etwas häufiger, Ø 2,1 $\pm$ 2,2 und Frauen mit 1,5 $\pm$ 1,9 etwas seltener in einer Klinik (Fig. 2).

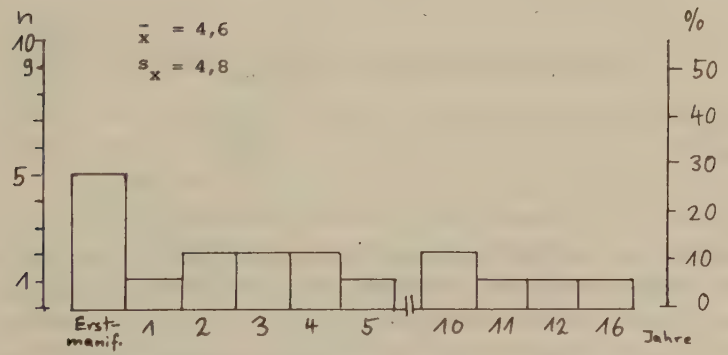
Fig. 2



Anzahl der bisherigen Aufenthalte

Neben 5 Erstmanifestationen reichte die Krankheitsdauer bei einem Patienten bis zu 16 Jahren zurück (Nr. 17), was einen Durchschnittswert von 4,6 $\pm$ 4,8 Jahren ergibt (Fig. 3).

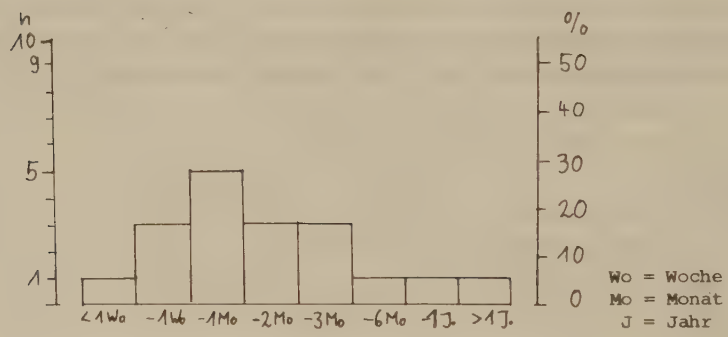
Fig. 3



Krankheitsdauer seit Erstmanifestation

Frauen haben auch hier die geringeren Werte mit 3,2 ± 3,2 Jahren gegenüber Männern mit 6 ± 6,2 Jahren. Der Krankheitsbeginn lag bei den 5 Erstmanifestationen, 3 Frauen (Nr. 1, 4, 10) und 2 Männern (Nr. 7, 18), zwischen 20 und 28 Jahren, Ø 23,2 ± 3,2 J., der Krankheitsbeginn aller Patienten dieser Studie lag in ihrem 28. ± 8,2. Lebensjahr.
Den Anstoß für die stationäre Aufnahme gab in allen Fällen eine hervortretende psychotische Symptomatik, die dazu führte, daß Angehörigen oder Berufskollegen das Verhalten der Pat. auffiel. Fremdanamnestisch ergaben sich daher Hinweise auf die Zeitspanne zwischen Beginn der Auffälligkeit und Behandlung in der Klinik (Fig. 4).

Fig. 4



Dauer der Symptomatik vor stat. Aufnahme

Bei 84 % der Pat. verschlechterte sich innerhalb von 3 Monaten ihr Zustand so sehr, daß sie allein oder in Begleitung von Verwandten die Klinik aufsuchten. Es handelt sich also in der Hauptsache um akutes oder subakutes Geschehen (148).
Nur 1 Patient war länger als 1 Jahr produktiv psychotisch (Nr. 8).

5. Diagnoseverteilung

Tab. 2

ICD Nr.		Pat.Zahl	%
291,9	Alkohol-Psychose	1	5,6
295,1	hebephrene Schizophrenie	1	5,6
295,3	paranoide Sch.	5	28,0
295,4	akute schizophr. Episode	2	11,0
295,6	schizophr. Defektzustand	4	22,0
295,7	schizo-affekt. Psychose	3	16,6
298,3,4	akute paranoide P.; reaktive paranoide P.	1	5,6
297,0	einfache paranoide P.	1	5,6
		18 Pat.	100 %

6. Stationäre Behandlungszeit

Gemäß dem Studienprogramm sollten die Patienten etwa am 35. Tag entlassen werden. Tatsächlich dauerte die durchschnittliche stationäre Behandlung aller Pat. 45,6 $\pm$ 23,5 Tage, Frauen und Männer unterschieden sich dabei nicht, weibl.: 45,2 $\pm$ 20,8, männl.: 45,9 $\pm$ 28,1 Tage. Die älteren Patienten (40 - 47 Jahre, n = 7) waren mit 42,7 $\pm$ 15,0 Tagen kürzer in der Klinik als die jüngeren (20 - 31 Jahre, n - 11), die 55,9 $\pm$ 28,9 Tage in der Klinik blieben.

7. Teilnahmedauer an der Studie, Abbruchgründe

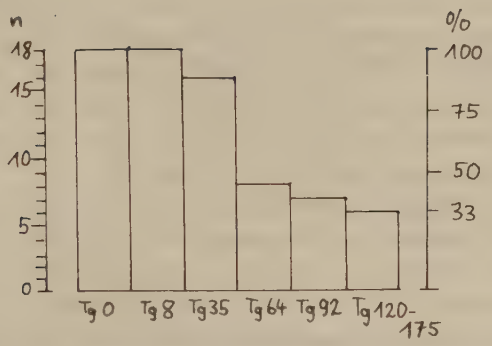
Nur 6 Patienten (33 %) erreichten die vorgesehene Studiendauer von 175 Tagen: 2 Frauen (Nr. 1, 15) und 4 Männer (Nr.7, 9, 11, 21), Ø Alter 28,8 $\pm$ 9,3 J. Sie blieben länger stationär, 63,3 $\pm$ 28,5 Tage als die 12 übrigen Pat. (36,7 $\pm$ 16,2 Tage). Diese übrigen 12 Patienten wurden im allgemeinen 39,6 $\pm$ 21 Tage gemäß dem Programm behandelt. Damit wird deutlich, daß bei 66 % der Patienten die Studie etwa mit dem Entlassungstag geendet hat. Die Gründe für das Ausscheiden zeigt Tab. 3. Den Rückgang der Patientenzahl von 0 bis Tag 175 zeigt Fig. 5.

Tab. 3 Vorzeitiger Abbruch der Behandlung

Nr.	Entlas-sungstag	Abbruch-tag	Ursache
2	43	43	Einstellung auf Lithium
4	30	35	ohne Begründung nicht mehr erschienen
5	34	35	lehnt Med. ab
6	23	68	wegen Gewichtszunahme von 3 kg weitere Behandlung abgelehnt
8	31	37	Exacerbation der Wahndynamik bei familiären Schwierigkeiten
10	22	22	keine weitere Medikation erforderlich nach Ende der reakt. Ps.
12	64	43	Exacerbation und Umsetzung auf anderes Medikament
14	37	92	ohne Begründung nicht mehr erschienen
17	20	20	ohne Begründung nicht mehr erschienen
18	23	21	keine weitere Med. erwünscht
19	70	34	Exacerbation und Umsetzung auf anderes Medikament
22	43	25	Exacerbation, Umsetzung auf anderes Medikament nach Bekanntwerden von Alkoholabusus

Hatte ein Patient nach Beendigung des Programms seinen Wiedervorstellungstermin eingehalten und keine anderen Medikamente zwischenzeitlich eingenommen, gingen die Befunde noch in die Auswertung mit ein.

Fig. 5



Anzahl der Patienten, die am angegebenen Tag noch an der Studie teilnahmen

C) Medikamentöse Behandlung

1. Dosierung

Die medikamentöse Behandlung begann mit der oralen Applikation von Bromperidol-Tropfen, täglich gegen 17 ^{h}, von Tag 0 - Tag 7. Tab. 4 zeigt die Mittelwerte der applizierten Mengen in dieser Woche.

Tab. 4

Ø Dosierung oral, Tag 0 - 7, n = 18

Tag 0	11,9	$\pm$	3,8 mg Bromperidol Tropfen
1	12,22	$\pm$	4,2 "
2	12,33	$\pm$	4,7 "
3	14,0	$\pm$	6,3 "
4	15,11	$\pm$	7,2 "
5	15,27	$\pm$	7,1 "
6	15,16	$\pm$	7,2 "
7	15,16	$\pm$	7,2 "

Die durchschnittliche Tagesdosis von Tag 0 - 7 ist:

13,88 $\pm$ 1,4 mg Bromperidol oral.

Tab. 5 zeigt, wieviele Patienten an einem Tag der ersten Behandlungswoche welche Dosen bekamen. Die höchste Tagesdosis lag bei 30 m, die kleinste bei 5 mg Bromperidol p.o. Patienten über 40 J. bekamen Ø 12,1 $\pm$ 1,1 mg, Pat. unter 31 J. Ø 14,7 $\pm$ 1,5 mg. Trotz vorsichtiger Beurteilung aufgrund kleiner Fallzahlen (jüngere Pat. n = 11, ältere Pat. n = 7) zeigt sich hier doch ein Unterschied.
Zwischen Frauen und Männern dagegen, Frauen Ø 14,0 $\pm$ 0,9 mg, Männer Ø 13,7 $\pm$ 2,2 mg, war der Unterschied nicht so groß. Statistische Signifikanz ließ sich in beiden Fällen nicht nachweisen. Es fällt auf, daß die Dosen von Tag 0 → Tag 7 ansteigen. Die höchsten Tagesdosen erhielten 2 junge Patienten, 30 mg (Nr. 1, 7), Tab. 5.

Tab. 5

Dosis mg/d oral	Tg 0	Tg 1	Tg 2	Tg 3	Tg 4	Tg 5	Tg 6	Tg 7
30-	-	-	-	1	2	2	2	2
20-	2	3	4	5	5	5	5	5
15-	2	3	2	2	2	2	2	2
10-	10	10	9	7	6	7	7	7
8-	1	1	1	1	1	1	1	1
7-	-	1	2	2	2	1	-	-
5-	-	-	-	-	-	-	1	1

Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Dosis p.o. am angegebenen Tag.

Die erste Injektion i. m. erfolgte an Tag 8, die weiteren 6 Injektionen in 4-wöchigen Abständen. Tab. 6 zeigt die Durchschnittswerte der injizierten Mengen.

Tab. 6

Tag	Injektionsdosis	
8	156,9 ± 45,2 mg	Bromperidol-Dec. i.m.
35	165,9 ± 50,3 mg	"
64	134,3 ± 39,9 mg	"
92	114,2 ± 57,5 mg	"
120	104,1 ± 55,7 mg	"
150	87,5 ± 44,0 mg	"
175	60,7 ± 37,9 mg	"

(Die verbliebenen 6 Pat. erzielten an diesem Tag eine I.)

In diesem Behandlungsteil sind die mittleren Injektionsmengen für die Männer in den ersten 3 Monaten höher, später niedriger als für Frauen. Zwischen den mittleren Injektionsmengen von älteren und jüngeren Patienten ist dagegen der Unterschied nicht so ausgeprägt (Originaldaten im Anhang S.103).

Tab. 7

Injektionsdosis mg i.m.	8	35	64	92	120	150	175 Tag
250-	1	1	-	-	-	-	-
200-	5	3	1	1	-	-	-
175-	-	1	-	-	-	-	-
150-	8	5	4	2	3	-	1
100-	3	-	2	2	1	3	2
75-	1	-	1	1	-	-	-
50-	-	1	-	-	1	1	1
25-	-	-	-	1	1	1	2

Anzahl der Pat. mit einer bestimmten Dosis i. m. am angegebenen Tag.

Tab. 7 zeigt die Anzahl der Patienten mit ihrer jeweiligen Injektionsmenge an den Injektionszeitpunkten

2. Orale Zusatzmedikation

Aufgrund des klinischen Verlaufs war bei 8 Patienten (Nr. 1, 2, 5, 12, 15, 19, 21, 22) während der Wirkungsdauer der 1. Injektion (Tag 8 - 35) eine zusätzliche Gabe von Bromperidol Tropfen p. o. indiziert.
Zwischen Tag 35 und 64 benötigten noch 3 Patienten (Nr. 1, 2, 15), bis Tag 175 eine Patientin (Nr. 15) Bromperidol.
Diese therapeutische Maßnahme begann bei allen Patienten zwischen dem 10. und 23. Tag und wurde durchschnittlich 20 $\pm$ 9,5 Tage fortgeführt (ohne Nr. 15). Die übliche tägliche Menge lag bei 7,7 $\pm$ 4,0 mg BP p.o. Tab. 8 zeigt die Patienten, deren Dosen und die Applikationsdauer. Aus der Summe der injizierten Mengen und der oralen Zusatzmedikation in jedem Injektionsintervall, läßt sich für jeden einzelnen Patienten die Gesamtmenge errechnen, die er in diesem Intervall bekam und damit auch die mittlere Gesamtdosis aller Patienten im jeweiligen Intervall: Tab. 9.

Tab. 8 Orale Zusatzmedikation

Nr.	mg BP p.o.	erster und letzter Tag der Zusatzmedikation
1	5	11 - 51
2	4 - 7	20 - 42
5	3 - 5	15 - 26
12	10	23 - 43
15	1,5 - 20	10 - 175
19	10 - 20	20 - 34
21	5	18 - 35
22	5	14 - 29
	7,7 $\pm$ 4,6 mg/d	erster Tag: 16,3 $\pm$ 4,6 Dauer: 20,0 $\pm$ 9,5 Tage (ohne 15)

(errechnet aus den Originaldaten der Krankenblätter)

Tab. 9 Mittlere Gesamtmengen während jedes Injektionsintervalls

Tage	mg Bromperidol i.m. und p.o.
8 - 35	215,3 ± 90,7 mg
35 - 64	198,6 ± 95,4 mg
64 - 92	156,8 ± 80,3 mg
92 - 120	114,2 ± 57,5 mg
120 - 150	113,7 ± 68,6 mg
150 - 175	96,2 ± 60,9 mg
175 - 200	60,0 ± 37,9 mg

Wird die jeweilige Gesamtmenge eines Intervalls auf 30 Tage verteilt, so ergeben sich umgerechnet Tagesdosen von: Tab. 10

Tab. 10 Aus den Gesamtmengen umgerechnete Tagesdosen eines Intervalls von 30 Tagen

Tage	Dosis mg BP
8 - 35	7,17 mg
35 - 64	6,62 mg
64 - 92	5,22 mg
92 - 120	3,8 mg
120 - 150	3,8 mg
150 - 175	3,0 mg
175 - 200	2,0 mg

3. Diskussion

Während der ersten Behandlungswoche stellte sich heraus, daß die vorgeschlagene Richtdosierung von 10 mg BP p. o. täglich, häufig nicht ausreicht, um das klinische Bild zu verbessern. Auch jene Injektionsmenge, die das 20-fache der oralen Dosis beträgt, hat sich in dieser Studie nicht als sinnvoll erwiesen. Aus den Ergebnissen läßt sich vielmehr ablesen, daß eine Multiplikation mit 10 bis 15 dem optimalen Bereich näher kommt.

Die orale Zusatzmedikation zwischen Tag 8 und 35 wurde durch das Auftreten stärkerer Unruhe, Angstzustände und vermehrter

affektiver Beteiligung an der psychotischen Dynamik (siehe Kasuistiken) notwendig. In den ersten beiden Wochen nach der Injektion brachte die gewählte Dosierung bei 8 Patienten (45 %) nicht den klinisch erwünschten Erfolg. Es entspricht üblicher Therapiestrategie in diesem Fall zuerst die Dosis zu erhöhen, hier durch zusätzliche Bromperidol Tropfen. Die Chance des erneuten Aufflackerns der Symptomatik könnte zum einen in der zu niedrig gewählten Injektionsmenge liegen, zum anderen im verzögerten Freiwerden des Wirkstoffes aus dem Öl-Depot, der im Rahmen des akuten psychotischen Geschehens daher zu langsam zu einem ausreichenden Blutspiegel anflutet.
Zum Dritten wäre die für dieses Medikament diskutierte geringer sedierende (14, 15) Wirkung zu erwägen, der es nicht gelingt, die affektive Beteiligung an der paranoiden, angstauslösenden Ideenbildung genügend zu unterdrücken.
3 Patienten (Nr. 12, 19, 22) mußten zwischen Tag 29 und 43 auf ein anderes Medikament umgesetzt werden, um in diesen Fällen mehr dämpfende Wirkung zu erreichen.

D) Psychopathologie

1. AMP-Ergebnisse

Ergebnisse der Auswertung von Symptom- und Syndromausprägungen, dokumentiert mit dem AMP-System, Bogen 3 und 4, von Tag 7, 35 und 175 im Vergleich mit Tag 0. (Fig. 6 - 17).
Innerhalb der ersten 8 Tage mit oraler Bromperidoltherapie (Tab. 11 und 12) verringerten sich umständliche Denkmodi ($p \leq 0{,}02$) und floride Wahrnehmungsstörungen im Rahmen des halluzinatorisch-desintegrativen Syndroms ($p \leq 0{,}005$).
Der Widerstand gegen die Behandlung nahm ab ($p \leq 0{,}05$), geringer jedoch die feindselige Haltung im Hostilitäts-Syndr. ($p \leq 0{,}02$). Katatone Syndromatik ($p \leq 0{,}005$) und parakineti-

sche Bewegungen ($p \leq 0,05$) verschwanden gleichzeitig mit dem somatisch-depressiven Syndrom ($p \leq 0,01$).

4 Wochen später, am Tag der 2. Injektion (Tag 35), haben sich zusätzlich noch das paranoide ($p \leq 0,0001$) und das manische Syndrom ($p \leq 0,01$) gebessert. Ein- und Durchschlafstörungen (beide $p \leq 0,02$) quälen die Patienten nicht länger, Auffassungsnormalisierung ($p \leq 0,05$) und kontinuierlicher Gedankenfluß anstelle von Gedankenabreißen ($p \leq 0,001$), lösen die psychotischen Denkstörungen ab. Wahnstimmung ($p \leq 0,001$) und Verfolgungswahn ($p \leq 0,02$) nehmen deutlich ab.

Nach weiteren 5 Monaten (Tag 175) treten die hypochondrischen Befürchtungen ($p \leq 0,005$) in den Hintergrund, die Dynamik des Wahns ($p \leq 0,05$) mit ihren Wahneinfällen ($p \leq 0,05$) und Beziehungsideen ($p \leq 0,01$) kommt zur Ruhe, und das formale Denken erscheint nicht mehr inkohärent. ($p \leq 0,05$). Ambivalentes ($p \leq 0,01$) und affektstarres ($p \leq 0,02$) Verhalten verliert sich. Die Krankheitseinsicht steigt ($p \leq 0,001$).

Schon in der ersten Woche stellen sich erhebliche Begleiterscheinungen im Sinne von erhöhtem Muskeltonus und Hypokinese ein (beide $p \leq 0,01$). Das zeigt sich auch im Rahmen des neurologischen Syndroms ($p \leq 0,005$). Während der erhöhte Muskeltonus über Monate hin anhält (Tag 0 vergl. mit Tag 35 $p \leq 0,001$) und sich nur gering ändert (Tag 175 vergl. mit Tag 0 $p \leq 0,05$), verschwindet die Hypokinese langsam bis Tag 35 ($p \leq 0,05$), dafür treten Primitivreflexe auf ($p \leq 0,02$). Fig. 6 - 17 stellen die Syndromausprägung von Tag 0, 7, 35 und 175 und die signifikanten Änderungen graphisch dar. (Originaldaten Anhang Seite 104)

Tab. 11 Symptomauswertung der AMP-Dokumentation

Im Vergleich zu Tag 0 veränderten sich an den Kontrolltagen 7, 35 und 175 folgende Symptome signifikant:

++++ $p \leq 0{,}001$
+++ $p \leq 0{,}01$
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}05$

Symptom	n = 16 Tag 7	n = 14 Tag 35	n = 6 Tag 175
Auffassung		+	
Umständlich	++		
Inkohärent			+
Gedankenabreißen		++++	++++
Wahnstimmung		++++	++++
Wahneinfall			+
Wahndynamik			+
Beziehungswahn			+++
Verfolgungswahn		++	
Ambivalent			+++
Affektstarr			++
Parakinesen	+	+++	+++
Mangel an Kr.eins.			++++
Ablehnung d. Beh.	+	+	
Einschlafstrg.		++	
Durchschlafstrg.		++	
Eine Verschlechterung fand sich bei:			
Muskeltonus erh.	+++	++++	+
Hypokinese	+++	+	
Primitivreflexe		++	

Tab. 12 Syndromauswertung der AMP-Dokumentation

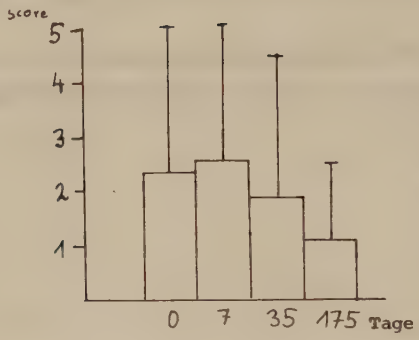
Bei der statistischen Auswertung der AMP-Syndromscores von Tag 7, 35 und 175 verglichen mit Tag O zeigte sich folgendes Ergebnis:

+++++	$p \leq 0{,}0001$
++++	$p \leq 0{,}005$
+++	$p \leq 0{,}01$
++	$p \leq 0{,}02$
+	$p \leq 0{,}03$

Syndrom	n = 17 Tag 17	n = 13 Tag 35	n = 6 Tag 175
Apathie	---	---	---
Halluz.-Desint.S.	++++	++	+
Hostilitäts S.	++	+++++	++++
Manisches S.	---	+++	---
Som.depr.S.	+++	+++++	---
Paranoides S.	---	+++++	+++++
Katatones S.	++++	+++++	+++++
Geh.depr.S.	---	---	---
Hypochondr. S.	---	---	++++
Psycho.org. S.	---	---	---
Vegetatives S.	---	---	---
Neurolog. S.	++++°	---	---

° = Das Neurologische Syndrom verschlechterte sich signifikant als einziges der Syndrome.

Fig. 6

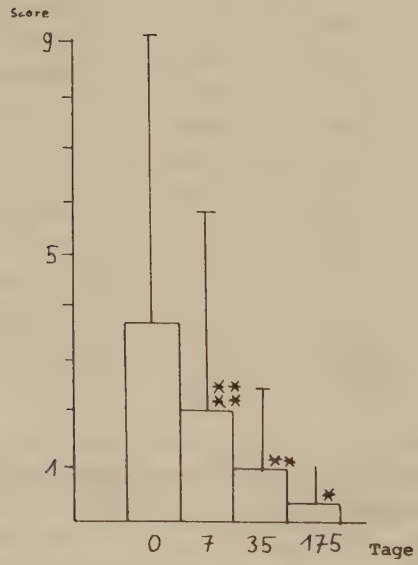


Graphische Darstellung
der Syndromausprägungen
der AMP-Dokumentation

+++++ $p \leq 0{,}0001$
++++ $p \leq 0{,}005$
+++ $p \leq 0{,}01$
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}03$

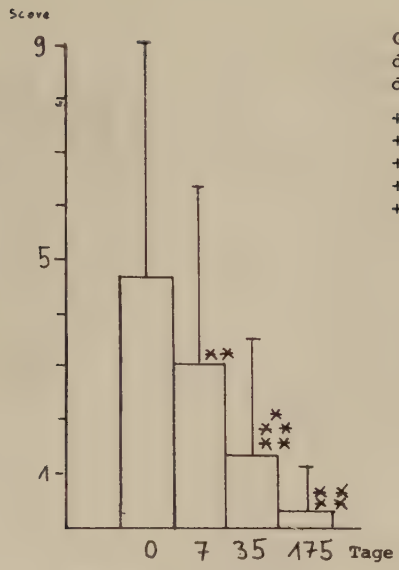
AMP Apathisches Syndrom

Fig. 7



AMP Halluzinatorisch-Desintegratives Syndrom

Fig. 8

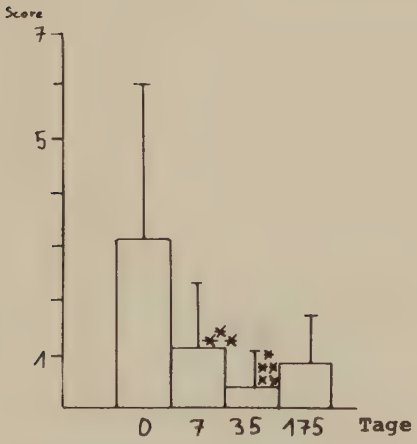


Graphische Darstellung
der Syndromausprägungen
der AMP-Dokumentation

+++++ $p \leq 0{,}0001$
++++ $p \leq 0{,}005$
+++ $p \leq 0{,}01$
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}03$

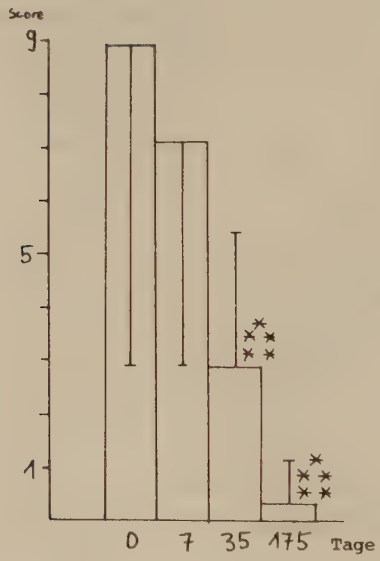
AMP Hostilitäts Syndrom

Fig. 9



AMP Somatisch-depressives Syndrom

Fig. 10

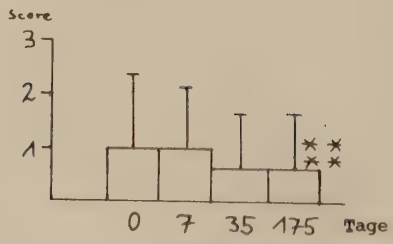


Graphische Darstellung
der Syndromausprägungen
der AMP-Dokumentation

+++++	$p \leq 0{,}0001$
++++	$p \leq 0{,}005$
+++	$p \leq 0{,}01$
++	$p \leq 0{,}02$
+	$p \leq 0{,}03$

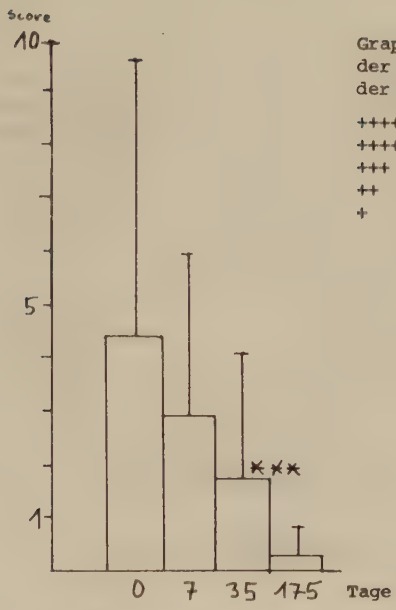
AMP Paranoides Syndrom

Fig. 11



AMP Hypochondrisches Syndrom

Fig. 12

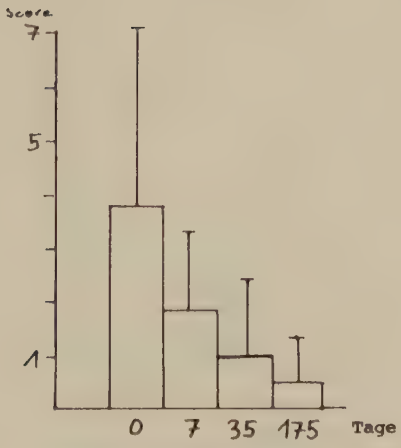


Graphische Darstellung
der Syndromausprägungen
der AMP-Dokumentation

+++++ $p \leq 0{,}0001$
++++ $p \leq 0{,}005$
+++ $p \leq 0{,}01$
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}01$

AMP Manisches Syndrom

Fig. 13

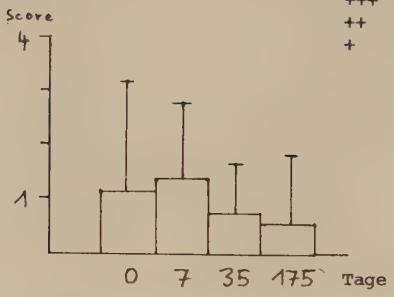


AMP Katatones Syndrom

Fig. 14

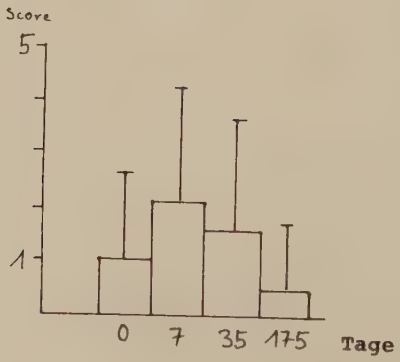
Graphische Darstellung
der Syndromausprägungen
der AMP-Dokumentation

+++++ $p \leq 0{,}0001$
++++ $p \leq 0{,}005$
+++ $p \leq 0{,}01$
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}01$



AMP Gehemmt-depressives Syndrom

Fig. 15

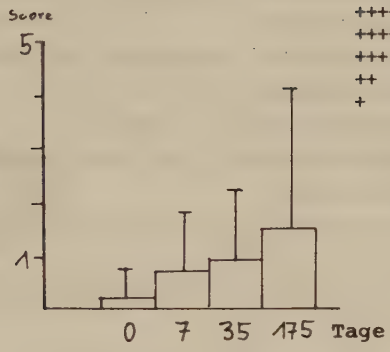


AMP Psychoorganisches Syndrom

Fig. 16

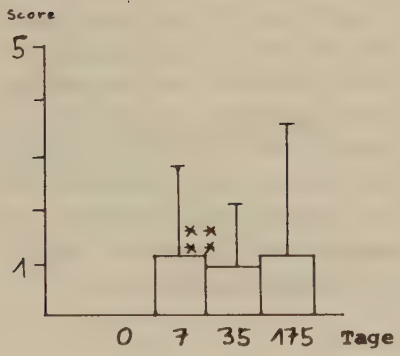
Graphische Darstellung
der Syndromausprägung
der AMP-Dokumentation

+++++ $p \leq 0{,}0001$
++++ $p \leq 0{,}005$
+++ $p \leq 0{,}01$
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}03$



AMP Vegetatives Syndrom

Fig. 17



AMP Neurologisches Syndrom

2. Ergebnisse der BPRS-Dokumentation

Für die statistische Auswertung wurden aus den 19 Items 5 Syndrome und eine Gesamtsumme gebildet (119). Die 5 Syndrome bestehen im Einzelnen aus:

THOT: Zerfall der Denkprozesse, Größenideen, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte.

ACTV: Gespanntheit, Manieriertheit, Erregung.

ANER: Emotionale Zurückgezogenheit, mot. Verlangsamung, Orientierungsstörungen.

HOST: Feindseligkeit, Mißtrauen, unkooperatives Verhalten, Paranoid.

ANDP: Körperbezogenheit, Angst, Schuldgefühle, depressive Stimmung.

SUM: Summe aller Item-Punktwerte

(Originaldaten s. Anhang S. 106)

Die Summe aller Items (SUM Score) nimmt eindeutig über den gesamten Untersuchungszeitraum ab ($p \leq 0{,}01$).
Ein differenziertes Bild geben die 5 Syndrome wie Tab. 13 und Fig. 18 a - f zeigen. Während die Summenscores für THOT ($p \leq 0{,}02$), ACTV ($p \leq 0{,}05$) und ANER ($p \leq 0{,}01$) bis Tag 7 deutlich zurückgehen, geschieht dies bei ANDP und HOST nicht. ANDP bessert sich nicht vor Tag 35 ($p \leq 0{,}05$). Die Summe der Items unter HOST war aber zu Beginn der Behandlung von allen Syndromen am geringsten ausgeprägt, so daß sich der Rückgang nicht so durchsetzen kann. Unter Erhaltungstherapie verschwindet von Tag 35 - 175 THOT ($p \leq 0{,}01$) gänzlich. Auffällig ist die Verschlechterung des ACTV-Syndroms zwischen Tag 14 und 28 ($p \leq 0{,}02$). Dies stimmt mit dem klinischen Eindruck in dieser Zeit überein (s. o. orale Zusatzmedikation).

Tab. 13 BPRS Auswertung

Die Auswertung der BPRS-Dokumentation mittels Wilcoxon-Test ergab für die Kontrolltage 7, 35 und 175 im Vergleich mit Tag 0 folgendes Bild:

+++ $p \leq 0{,}01$ zweiseitig
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}05$

Summenscores	n = 16 Tag 7	n = 13 Tag 35	n = 6 Tag 175
THOT	++	+++	+++
ACTV	+	+++	+++
HOST	---	---	---
ANDP	---	+	---
ANER	+++	+++	---
SUM	+++	+++	+++

Zusätzlich waren folgende Vergleiche signifikant:

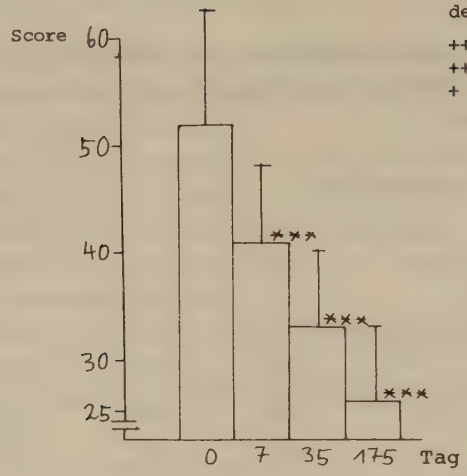
THOT	Tag 0 mit 4	+	n = 16
	Tag 35 mit 175	+++	n = 6
ACTV	Tag 14 mit 28	$++^{o}$	n = 14

^{o} = hier trat eine Verschlechterung ein.

Fig. 18 a

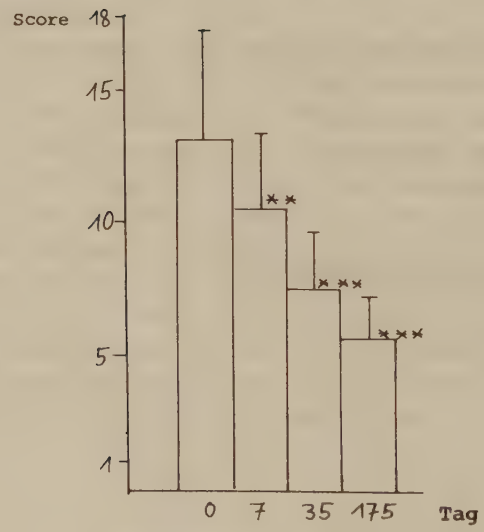
Graphische Darstellung
der BPRS-Ausprägungen

+++ $p \leq 0{,}01$
++ $p \leq 0{,}02$
+ $p \leq 0{,}05$



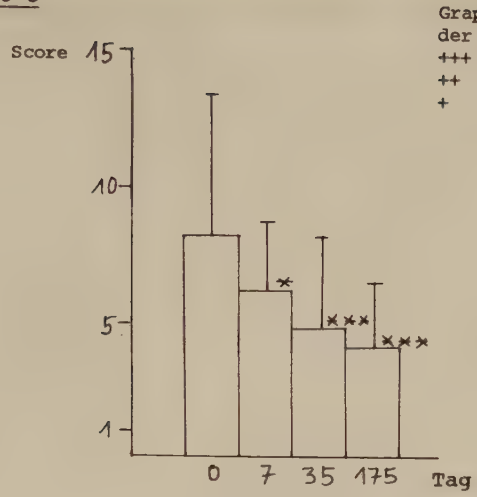
BPRS-"SUM"-Scores Tag O im Vgl. mit Tg. 7, 35, 175

Fig. 18 b



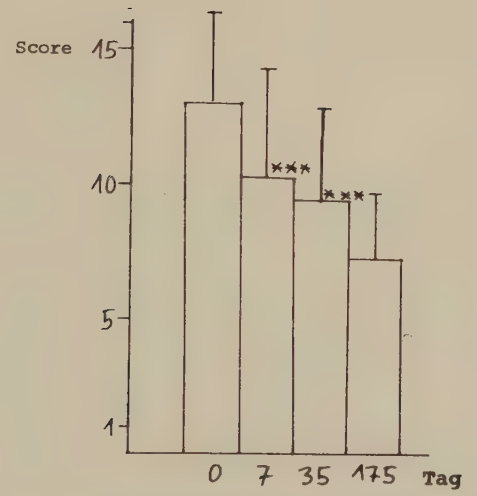
BPRS-THOT-Score Tag O im Vgl. mit Tag 7, 35, 175

Fig. 18 c



BPRS-"ACTV"-Score Tag 0 im Vgl. mit Tag 7, 35, 175

Fig. 18 d

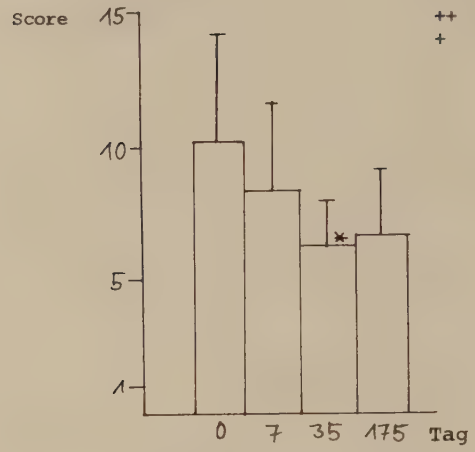


BPRS-ANER-Score Tag 0 im Vgl. mit Tag 7, 35, 175

Fig. 18 e

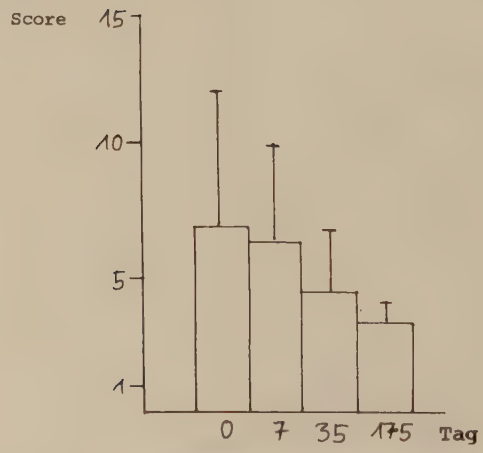
Graphische Darstellung
der BPRS-Ausprägungen

+++ p ≤ 0,01
++ p ≤ 0,02
+ p ≤ 0,05



BPRS-ANDP-Score Tag 0 im Vgl. mit Tag 7, 35, 175

Fig. 18 f



BPRS-HOST-Score Tag 0 im Vgl. mit Tag 7, 35, 175

3. Diskussion der psychopathologischen Ergebnisse

Acht Tage nach Behandlungsbeginn erscheinen nur einige wenige Symptome gebessert. Akute schizophrene Produktionen wie Halluzinationen, Erregungs- und Spannungszustände und Gefühlsstörungen bleiben noch unbeeinflußt. Die Besserungen liegen eher im somatisch-organischen Bereich, so werden kataleptische und stuporöse Verhaltensweisen schnell und sicher beherrscht. Wahnhaftes Erleben durchsetzt noch stark die Beziehung zur Umwelt, und erst im Laufe der Wirkungszeit der ersten Injektion (Tag 8 - 35) treten die desintegrativen Denkstörungen weitgehend zurück. Paranoide Umdeutungen weichen ebenfalls nur zögernd einer stärker an der Realität orientierten Umwelt- und Selbstwahrnehmung. Unter der Erhaltungstherapie bis Tag 175 bildet sich das dynamische Umfeld des Wahns zunehmend zurück und die bis dahin an den Wahn gebundene Einschränkung des fühlenden Erlebens öffnet sich zugunsten einer freieren und angemessen reagierenden Affektivität.
Dies ist sowohl bei Patienten mit verkrustet systematisierten Wahngebäuden, die jegliche Verhaltensäußerung bestimmten, aber auch bei Patienten mit produktionsarmen, eher ratlosen Bildern zu beobachten.

Im ersten Injektionsintervall erlitten 8 Patienten starke Unruhezustände; frei flottierende Ängste bei zunehmend affektiver Dynamik traten neben die sich verringernde halluzinatorisch-denkgestörte Aktivität. Affektiv zunehmend an den produktiven Wahnvorstellungen beteiligt, standen die Patienten unter einem erhöhten Leidensdruck, der die zusätzliche Medikation erforderlich machte. Mit der erhöhten Dosis kamen die Angstzustände zur Ruhe, allerdings nicht bei 3 Patienten. Affektive Störungen reduzierten sich erst in den nächsten Monaten, konnten als diskrete Residuen sorgfältiger Beobachtung selbst nach 6 Monaten nicht entgehen.

Die apathische und gehemmt-depressive Syndromatik tendiert nur wenig zur Besserung. Hier ist daran zu denken, daß selbst ein Neuroleptikum mit schwach sedierenden Eigenschaften chronifizierte morbogene Energiedefizite im Sinne eines Residualzustandes nicht grundlegend beseitigen kann. Trotzdem sollte ein positiver Einfluß auf Soziabilität, Anpassungsvermögen und Antrieb, wie er sich im ANER Score zeigt, nicht übersehen werden. Aus den Konsultationsgesprächen mit den Patienten unter Erhaltungstherapie ließ sich zusätzlich der Eindruck gewinnen, daß die besondere Persönlichkeitsstruktur jedes Einzelnen, Temperament, Konfliktsensibilität und Interessengewebe, durch das Medikament nicht beeinträchtigt wird, sofern es in individuell angepaßter, möglichst niedriger Dosis gegeben wurde.

E) Begleiterscheinungen

Die neuroleptischen Nebenerscheinungen wurden in mehrere Punkte aufgegliedert und so dokumentiert (s. Anhang). Die statistische Auswertung beschränkte sich auf die Skalen nach Webster und Simpson, da die übrigen Störungen, Frühdyskinesien, Tremor, Akathisie, Gastro-intestinale Störungen, Schwindel, Agrypnie, Sialorrhoe und Hypersomnie, zeitlich sehr different, für eine sinnvolle Statistik nicht häufig genug vorlagen. Die Tab. 14 zeigt, wie häufig eine der oben genannten Nebenerscheinungen am entsprechenden Tag zutraf.

1. Nicht statistisch ausgewertete Begleiterscheinungen

a) Frühdyskinesien

2 Patienten litten an Frühdyskinesien (11 %), die sich als Zungen-Schlundkrampf äußerten. Diese Erscheinungen traten bei Nr. 7 vorübergehend sehr deutlich am Tag 2 auf, dann wieder von Tag 28 - 64 mit dem niedrigsten Wert der hausinternen Skala, bei Nr. 18 von Tag 0 - 7 gering ausgeprägt.

b) Akathisie

5 Patienten berichteten über Akathisien in den Beinen. Nr. 4, Tag 7 in geringster Ausprägung, Nr. 7, Tag 92 - 175 in geringster Ausprägung, Nr. 11, Tag 64 und 120 in geringster Ausprägung, Nr. 19, Tag 14 - 21 mit zeitweise recht heftigen Attacken, die den höchsten Grad der Skala erreichten. Nr. 21, Tag 156: abendliche geringe Akathisie vor dem Einschlafen.
Insgesamt hatten 28 % der Pat. diese Störung, wobei alle Altersgruppen, nicht nur mittlere, betroffen waren (51).

c) Tremor

Bei 5 Patienten konnte Tremor in Ruhe beobachtet werden:
Nr. 7, von Tag 7 bis zum Ende der Behandlungszeit Tag 175 andauernd, zumeist als feinschlägiger Tremor.
Nr. 9, Tag 2 - 35, fein und mittelschlägig.
Nr. 15, nur an Tag 92 feinschlägiger Tremor der Finger.
Nr. 21, Tag O, 4 und 28, auch 156, feinschlägig.
Nr. 22, Tag O - 7 mittel und grobschlägig, bis Tag 28 feinschlägig, später ohne Tremor.
Bei dem an Tag O einsetzenden Tremor ist sicher nicht an eine medikamentös bedingte Begleiterscheinung zu denken, eher an ein aus innerer Unruhe, Angst und Spannung entstehendes psychotisches Symptom, das nach einigen Tagen verschwindet, oder durch neuroleptisch-induzierten Tremor abgelöst wird (Nr. 21, 22).

d) Gastro-Intestinale Erscheinungen

traten bei 3 Patienten auf (17 %).
Appetit vermindert: Nr. 21, 22, Tag O bis 2
Appetit vermehrt: Nr. 4, 11, 15 in der Zeit nach Tag 35
Starke Übelkeit: Nr. 7, Tag 92, nach dem Genuß von Endiviensalat

e) Reflexverhalten

Normale Eigen- und Fremdreflexe veränderten sich während der Behandlungszeit nicht. Dagegen verstärkten sich die Primitivreflexe: Glabella- und Orbicularis-oris-Reflex. Nicht selten ließ sich der Palmomental-Reflex provozieren, ohne daß sich ein Verdacht auf organische Hirnschädigung (134) bestätigt hätte (Nr. 5, 7, 17, 21).

f) Vegetative Störungen

Im Rahmen der vegetativen Störungen finden sich vor allem die Formen Agrypnie, Hypersomnie und Sialorrhoe. Schlaflosigkeit bedrückt die Patienten in der Klinik vor allem in den ersten 3 Tagen, gemäß den anamnestischen Angaben von Angehörigen und den Patienten selbst (s. Kasuistiken) liegt hier wohl (127) eher eine psychotische Symptomatik vor. Müdigkeit tagsüber kommt dagegen in der späteren Behandlungsphase nach Tag 35 vor, von der Sialorrhoe berichten die Patienten gleichmäßig über den ganzen Untersuchungszeitraum.

g) Spätdyskinesie

Kein Patient entwickelte während der Studiendauer eine Spätdyskinesie.

h) Patienten ohne Begleiterscheinungen

Ohne jegliche Begleiterscheinungen blieben 6 Patienten, Nr. 2, 6, 8, 11, 14, 18 (33 %).

Tab. 14 Häufigkeit von Begleiterscheinungen ohne statist. Auswertung

Frühdyskinesien	1	2	1	1	-	1	1	1	-	-	-	-
Tremor	2	2	3	3	3	4	2	1	2	1	1	1
Akathisie	-	-	-	2	1	-	-	2	-	2	1	1
Gastro-intest.	1	1	-	-	-	-	2	2	4	1	-	-
Schwindel	2	-	-	-	-	1	2	1	2	1	1	3
Agrypnie	6	3	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Sialorrhoe	-	1	2	3	1	2	2	3	4	5	2	-
Hypersomnie	-	-	1	-	-	-	-	1	2	1	1	1
	0	2	4	7	14	28	35	64	92	120	150	175

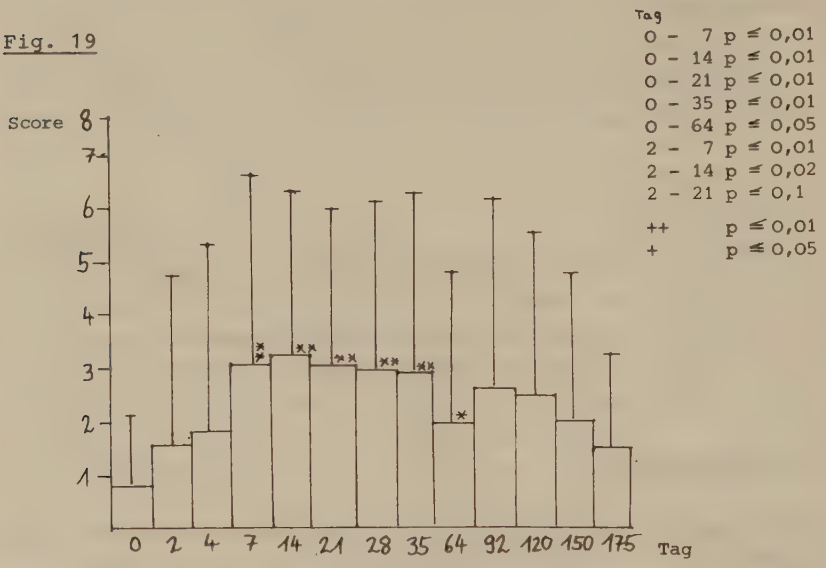
Anzahl der Patienten, die am angegebenen Tag unter einer entsprechenden Störung litten

2. Webster Skala

Charakteristisch für das pharmakogene Parkinsonsyndrom sind Hypokinese, Rigor der quergestreiften Muskulatur, mittelgrobschlägiger Tremor im Bereich distaler Extremitäten und Hypomimie (51). Die Webster-Skala mit ihren Unterpunkten Bradykinesie der Hände, Rigidität, Haltung, Mitschwingen der Arme, Gang, Tremor, Facies, Seborrhoe, Sprache und Selbständigkeit liefert ein Bewertungsschema für das medikamentöse Parkinsonoid. Als Ergebnis der Auswertung zeigt Fig. 19 den Verlauf der Ausprägungen als Mittelwerte aller Patienten. Einem schnellen und signifikanten Anstieg der Symptomatik bis Tag 7 folgt ein Plateau bis Tag 35 ($p \leq 0{,}01$) und trotz des graduellen Rückgangs bis Tag 175 bleiben die Absolutwerte auf dem 2-fachen Niveau des Ausgangswerts Tag 0 mit ca. 1,5 (Scorewert). (Originaldaten s. Anhang S. 107)
Das Maximum wird an Tag 14 mit $3{,}37 \pm 3{,}0$ Absolutwert erreicht. Im längeren Verlauf zeigen sich keine auffälligen Verringerungen, allerdings weisen ab Tag 120 von den 6 Patienten nur noch 3 diskrete Merkmale auf, so daß hier eine

Statistik nicht mehr möglich ist. Auch zwischen Tag 2, 7, 14 und 21 läßt sich ein signifikanter Anstieg errechnen.

Fig. 19



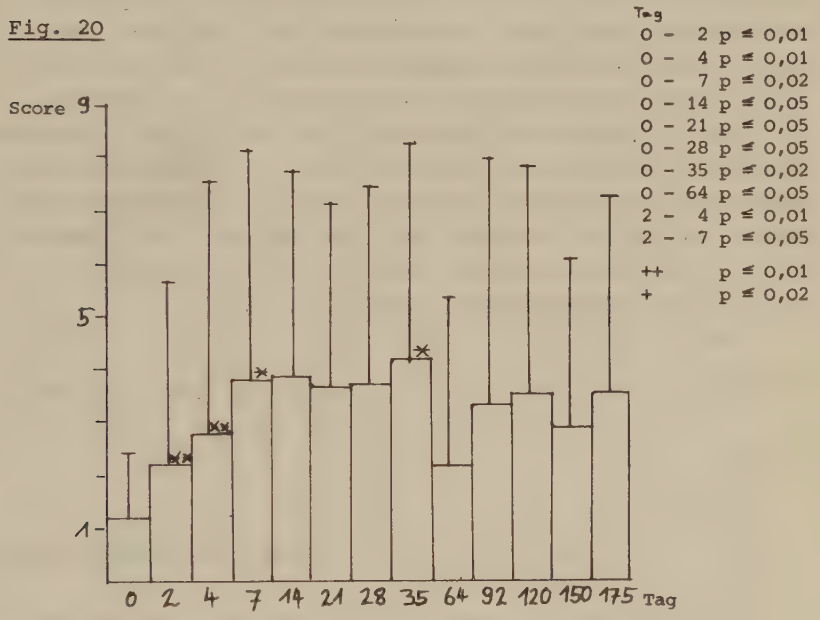
Webster-Skala, Vergleiche mit Tag O

3. Simpson-Skala

Die Items der Simpson-Skala Gang, Tremor, Armfall, Rigor-Ellenbogen und Schulter, Speichelfluß, Glabella-Reflex, Beinpendeln und Kopffall steigen in ihrer Ausprägung (Fig. 20) schon bis Tag 2 stark an, steigen bis Tag 35 noch weiter und erreichen hier ihr Maximum mit 4,18 $\pm$ 4,02 (Originaldaten siehe Anhang S.107). Ein Rückgang wird bei dieser Zusammenstellung der Begleiterscheinungen nicht deutlich, vielmehr liegt der Abschlußwert von Tag 175 recht eindeutig über dem Ausgangswert an Tag O: 1,2 $\pm$ 2,1 im Vgl. mit 3,5 $\pm$ 3,7. Allerdings ist dieser hohe Wert vor allem durch 2 Patienten,

Nr. 7 und 15, bestimmt, die mit 7 und 10 (Absolutwert) die höchsten gemessenen Werte überhaupt aufwiesen. Die anderen 4 Patienten der Langzeitgruppe, hatten dagegen gar keine oder sehr geringe parkinsonoide Nebenerscheinungen.

Fig. 20



Simpson-Skala Vergleiche mit Tag O

4. Differenzierung nach Geschlecht und Alter (s. Anhang S.108)

Nachdem 6 Patienten (33 %) keine Erscheinungen zeigten, die für die Webster und Simpson-Skalen relevant wären, beschränkt sich die Differenzierung der extrapyramidalmotorischen Begleiterscheinungen hinsichtlich Geschlecht und Alter auf die Hinweise, die sich aus den Fig. 21 - 24 ablesen lassen:
Bei Frauen kommt es 4 Wochen früher als bei den Männern zu maximalen Nebenerscheinungen, Tag 7 im Vgl. zu Tag 35, jedoch

sind die Männer in weitaus höherem Maße betroffen als jene. Der stärkste Anstieg liegt bei den Männern zwischen Tag 21 und 35, während bei den Frauen die EPMS stetig und gleichmäßig ansteigt, abfällt, wenn die männlichen Patienten ihr Maximum erreichen, und sich dann stabilisiert. Beziehungen zur Dosierung sind nicht zu erkennen, vor allem weil zwischen Männern und Frauen kein Unterschied in den Dosen ist (s. o. S.28). Jüngere und ältere Patienten weisen in etwa das gleiche Sydromprofil zwischen Tag O und 35 auf, mit einer leichten Begünstigung älterer Patienten in der Webster-Skala, obwohl die Dosierung der jüngeren höher lag. Gegen Ende der Studie bleiben die jüngeren Patienten auf dem Niveau während der 1. Injektion, verbessern sich nur gering, die älteren kehren zu den Ausgangswerten zurück.

Fig. 21

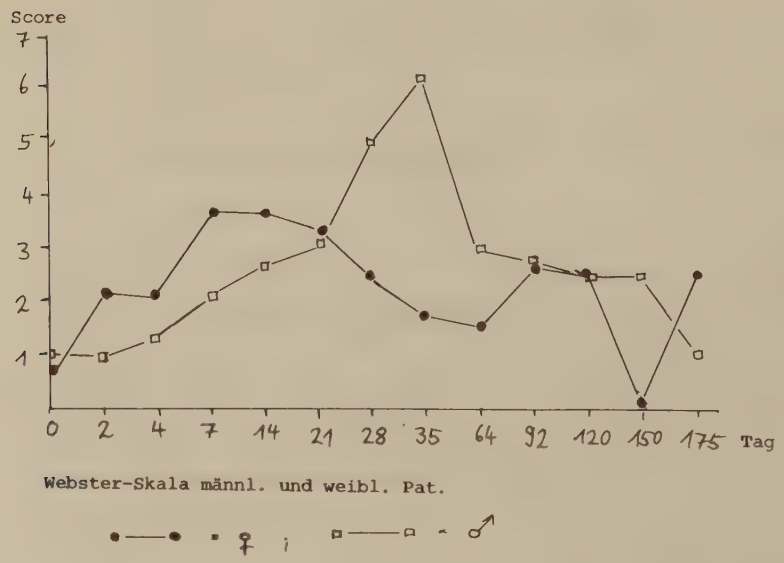
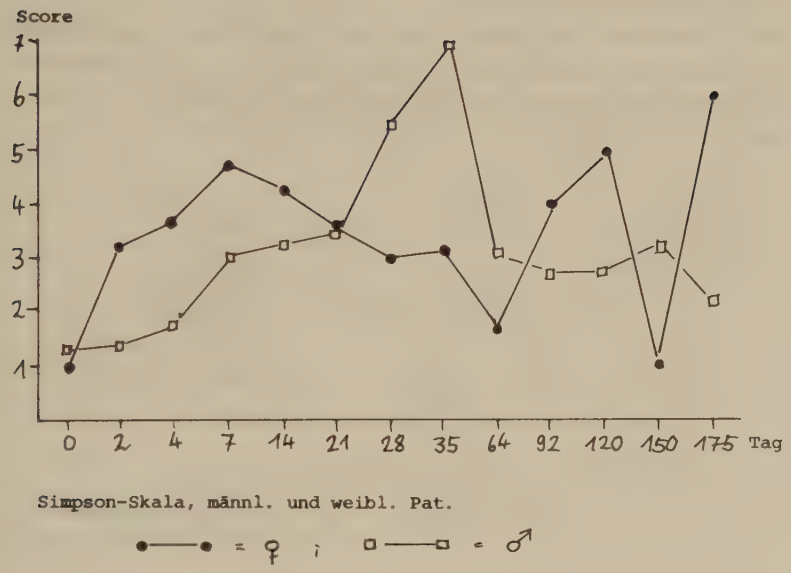


Fig. 22



Simpson-Skala, männl. und weibl. Pat.

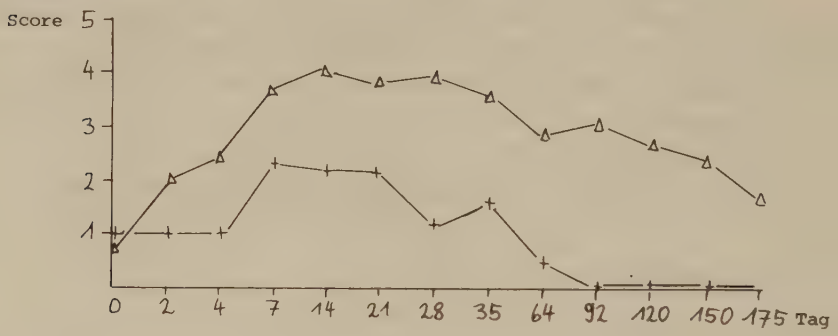
●——● = ♀ ; □——□ = ♂

5. Antiparkinson-Medikation

Das Behandlungsprogramm empfahl bei einem Parkinsonoid stärker als 1,5 Scorewert auf der Simpson-Skala, die störenden Erscheinungen mit Akineton^{R} (Biperiden) zu bekämpfen, bei Frühdyskinesien parenteral, sonst p. o.
5 Patienten (Tab. 15) benötigten kein Akineton (28 %), 4 Patienten erhielten eine einmalige Gabe (22 %), 2 Patienten nahmen 5 und 6 Monate lang täglich Akineton ein. Die übrigen 7 Pat. (39 %) wurden gemäß dem klinischen Erfordernis unterschiedlich lange mit Einzelgaben von Akineton behandelt. Alle ambulanten Patienten nahmen das Medikament selbständig nach Bedarf ein (Nr. 1, 11, 15, 21). In der Regel wurde die Antiparkinsonbehandlung notwendig ab Tag 36,2 $\pm$ 45,9 und dauerte durchschnittlich 33,5 $\pm$ 49,4 Tage an. Aus diesen

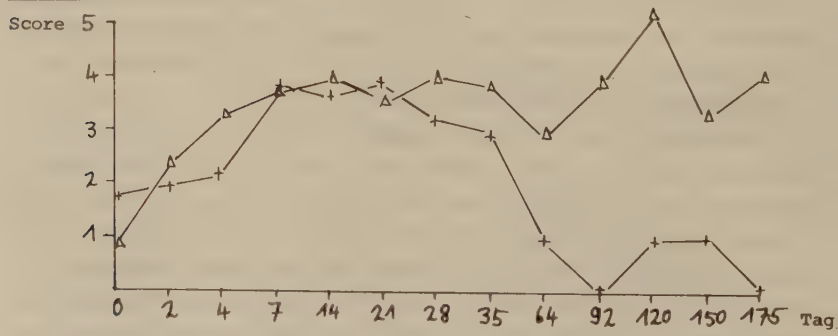
Werten wird eine sehr große Streuung erkennbar, die keine große Aussagekraft bedingt.
Die in den meisten Fällen verordnete und eingenommene Menge lag bei 4 - 8 mg Akineton / Tag, entspricht 1 - 2 Akineton ret. Drg. Bevorzugte Einnahmezeiten waren morgens und mittags.

Fig. 23



Webster-Skala
Δ——Δ : junge Pat. ≤ 31 J.
+——+ : alte Pat. ≥ 40 J.

Fig. 24



Simpson-Skala
Δ——Δ : junge Pat. ≤ 31 J.
+——+ : alte Pat. ≥ 40 J.

Tab. 15 Antiparkinson-Behandlung mit Akineton^{R} (Biperiden)

Pat.Nr.	%	Tag	Dosis mg
2 6 8 10 12		kein Akineton	
	28		
14		92	4
17		18	2
19		29	2
22		20	4
	22		
1		0 - 7	4 - 8
		11 - 64	.
		64 - 175 n. Bed.	4
4		4 - 12	4 - 8
		25 - 29	
5		25 - 32	4
9		15 - 24	8
11		92 - 120	4 - 8
18		2 - 22	4 - 8
21		150 - 175	8
	39		
7		1 - 175	4 - 8
15		23 - 40	
		57 - 63	4 - 8
		114 - 175	
	11		
18 Pat.	100 %	Beginn: 36,2 $\pm$ 45,9. Tag Dauer: 33,5 $\pm$ 49,4 Tage	ø 4 - 8 mg

6. Diskussion der Begleiterscheinungen

Im allgemeinen waren die extrapyramidalen Begleiterscheinungen mild und behinderten die Patienten niemals derart, daß die Behandlung abgebrochen werden mußte. Das nur vereinzelte Auftreten von Frühdyskinesien, Akathisie und Tremor ist als positive Eigenschaft des Bromperidol zu werten, wenn auch biologisch sensible Patienten nichtsdestoweniger heftig mit den verschiedensten Befunden reagierten (Pat. Nr. 7, 15). Vegetative und Gastro-intestinale Störungen kamen selten vor, was für die gute Verträglichkeit des Bromperidol spricht. Über unerwünschte Steifheiten in den oberen Extremitäten klagten die Patienten vor allen anderen Nebenerscheinungen in den 5 Wochen nach Behandlungsbeginn. Mit Hilfe von Akineton und Dosisreduktion gelang es, diese Symptome zufriedenstellend zu bessern, so daß die Patienten nach Entlassung ihre Arbeit wiederaufnehmen oder zu ihrem gewohnten Lebensstil zurückkehren konnten.
Nur ein Patient (Nr. 7) war lange Zeit über bei seiner Arbeit als Kfz.-Mechaniker durch persistierenden Rigor der Finger in seiner Feinmotorik behindert, was für ihn sehr unangenehm war. Ein anderer Patient (Nr. 21) war dagegen bei seinem Hobby, Aquarellmalerei, trotz Medikation nicht im mindesten eingeschränkt. Schließlich hatten 6 Patienten (33 %) so geringe Erscheinungen, daß sie in die Webster- und Simpson-Skalen nicht eingingen, 50 % der Patienten benötigten nie oder nur 1 x ein Antiparkinsonmedikament. Dies und die abnehmende Patientenzahl gegen Ende der Studie mag ein Grund dafür sein, daß es in der statistischen Auswertung zu keinem eindeutigen Rückgang der Ausprägung kommt. Mit anderen Worten, die empfindlich reagierenden Patienten waren von Begleiterscheinungen betroffen, solange das Medikament gegeben wurde, die übrigen litten von Anfang an wenig oder ger nicht an störenden Auswirkungen. Aus der Differenzierung der Patienten nach Alter und Geschlecht läßt sich besonders für jüngere Männer ein höheres Risiko schwerer Begleiterscheinungen vermuten.

F) Neuroendokrine Wirkungen

1. Prolaktin

Neuroleptika haben die Eigenschaft Dopaminrezeptoren im Gehirn zu blockieren und so die Dopamin-induzierte Hemmung der Prolaktin-Freisetzung zu verringern (33, 132). Aufgrund der geschlechtsspezifischen hormonellen Situation werden die Ergebnisse nach Frauen und Männern gesondert betrachtet (98, 101, 108, 128).

Bei den Patientinnen steigt der Prolaktinspiegel (Fig. 25) von Tag 0 auf 7 an und fällt bis Tag 35 unter den Ausgangswert zurück ($p \leq 0{,}1$, bzw. $p \leq 0{,}02$). Später schwanken die Werte leicht um die 25 ng/ml Linie, was auf einen steady-state im oberen Normgrenzbereich hindeutet. Ab Tag 120 sind die Werte nur einer Patientin vorhanden (Nr. 1).

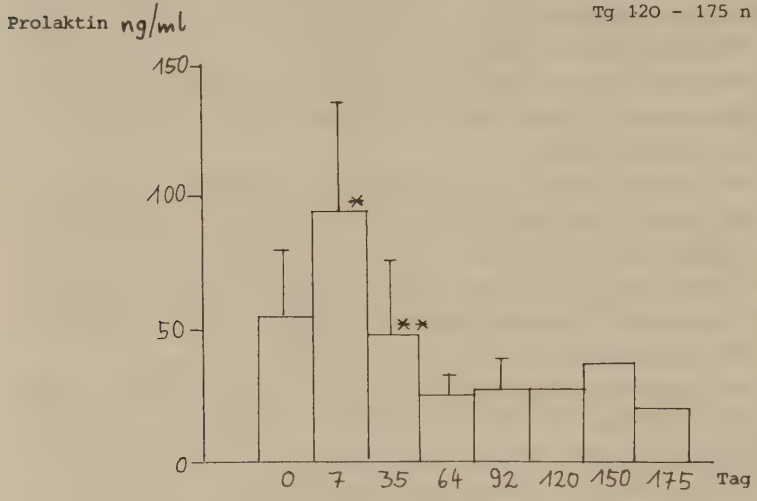
Bei den 9 männlichen Patienten (Fig. 26) sind weder Ansteigen noch Absinken so deutlich wie bei den Frauen. Hier normalisieren sich die Prolaktinspiegel sogar soweit, daß ab Tag 92 die Werte der Durchschnittsbevölkerung erreicht und nicht mehr überschritten werden ($n = 2$) (Originaldaten s. Anhang S. 109). Auffällig sind bei beiden Gruppen Ausgangsbefunde, die weit über den Normgrenzen von 20 bis 25 ng/ml ♂ bzw. ♀ (67) liegen. Ursächlich dafür ist wohl die hohe Inzidenz von neuroleptischer Vorbehandlung vor Tag 0, die bei 6 weiblichen und 4 männlichen Patienten durchgeführt werden mußte. Die Prolaktinsteigerung an Tag 7 demonstriert, daß bei klinisch indizierten Dosen von Bromperidol Prolaktin bei Männern und Frauen vermehrt ins Blut ausgeschüttet wird. Dies ist ein Anzeichen dafür, daß aus dem Öl-Depot eine ausreichende Menge von Wirkstoff ins Blut gelangt, in das ZNS übertritt und dort die hypothalamischen Dopaminrezeptoren blockiert, die die Prolaktinfreisetzung regulieren.

Daß die Wirkung bei Frauen stärker ist als bei Männern, entspricht üblicher Erfahrung (105). Der angedeutete Steady-state ab Tag 92 könnte ein Argument für die Hypothese sein,

daß sich im ZNS eine Toleranz gegenüber dem PRL-steigernden Effekt eines Neuroleptikums entwickelt (114).

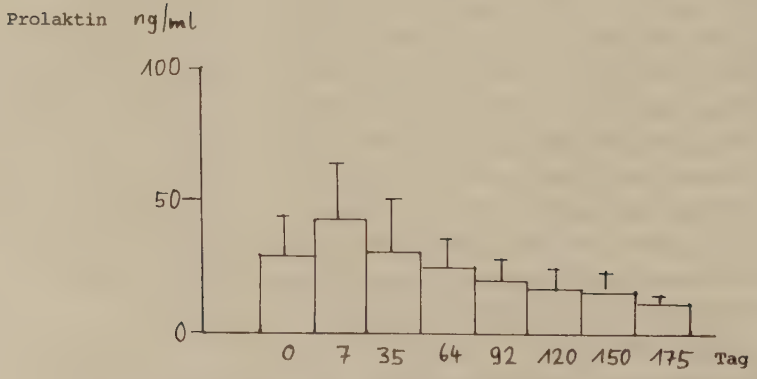
Fig. 25

\+ + $p \leq 0{,}02$
\+ $p \leq 0{,}1$
Tg 120 - 175 n = 1



Prolaktinwerte bei weibl. Pat.

Fig. 26



Prolaktinwerte bei männl. Pat.

2. Gewichtsveränderungen

10 Patienten (56 %) nahmen zu, ca. 4,1 ± 3,8 kg
7 Patienten (39 %) nahmen ab, ca. 1,6 ± 1,0 kg
1 Patient (Nr. 10) veränderte sein Gewicht nicht.

Von den 9 Männern nahmen 44 % um Ø 6,1 kg zu
und 55 % um Ø 1,3 kg ab.

von den Frauen nahmen 66 % um Ø 2,7 kg zu
und 34 % um Ø 2,6 kg ab.

Das Durchschnittsgewicht aller Patienten stieg während der Behandlungszeit von 67,6 $\pm$ 10,9 kg auf 69,2 $\pm$ 9,0 kg an. Eine größere Anzahl Frauen nimmt zu, verglichen mit den Männern aber in geringerem Maße. Bezüglich des Ausgangskörpergewichts zu Beginn der Behandlung wiegen Frauen am Ende durchschnittlich 4,2 %, Männer 8,7 % mehr.
Den höchsten Gewichtszuwachs hatten zwei Patienten, männl. (Nr. 11 und 21) mit 10 bzw. 11 kg, beide waren aber bei ihrer stat. Aufnahme in erheblich reduziertem Allgemeinzustand, so daß sie damit zu ihrem üblichen Gewicht zurückkehrten. Eine Patientin (Nr. 6) wollte sich mit dem Gewichtszuwachs von 3 kg nicht abfinden und lehnte eine weitere Behandlung ab (s. Kasuistiken).

G) Laborwerte

1. Albumin

Die Laborwerte blieben bei den meisten Patienten im Normbereich, durch Alkoholabusus erhöhte Ausgangswerte von GOT und GPT bildeten sich auf Normalwerte zurück. Es gab keine pathologischen Veränderungen im Blutbild.

Albumin stieg in 6 Monaten um Ø 4 rel.% g/l an. Werden die laborspezifischen Normgrenzen von 59 - 68 rel.% g/l berücksichtigt, so scheint Albumin lediglich von unterdurchschnittlichen Werten zur Norm zurückzukehren (Tab. 16).

Tab. 16

n = 17	Tag 0	58,52 ± 3,25	rel.% g/l	
n = 15	Tag 35	60,73 ± 3,3	rel.% g/l	
n = 5	Tag 175	62,48 ± 2,78	rel.% g/l	Tag 0 - 175 $2\alpha \leq 0{,}02$ (U-Test)

2. Glukose

Bei den Glukose-Daten (nüchtern) deutet sich ein Abwärtstrend an, der aber bis Tag 175 wieder aufgefangen wird (Tab. 17). Hier wurde die untere Grenze des Normalbereichs unterschritten: 70 mg % (67 b).

Tab. 17

n = 17	Tag 0	74,2 ± 7,88	mg%	
n = 15	Tag 35	64,9 ± 10,0	mg%	
n = 5	Tag 175	71,2 ± 13,33	mg%	Tag 0 - 35 $2\alpha \leq 0{,}05$ (U-Test)

H) Wirkung auf Herz und Kreislauf

1. E K G

Von den 83 abgeleiteten EKG's waren 73 ohne pathologische Befunde. In den 10 anderen Ableitungen wurden diagnostiziert:

Sinustachykardie	Nr. 7, 15, 18	Tag 0
Sinusbradykardie	Nr. 6	Tag 68
	Nr. 9	Tag 64
	Nr. 8	Tag 35
	Nr.22	Tag 42
vereinzelt Extrasystolen	Nr. 1	Tag 5, 35, 175
inkompl. Rechtsschenkelblock	Nr.21	Tag 92

Die Sinustachykardien sind sicher nicht auf das Medikament zurückzuführen, eher auf die ungewohnte Untersuchungssituation. Bei den Bradykardien muß an pharmakogene Einflüsse gedacht werden.

2. Blutdruck und Herzfrequenz

Blutdruck und Pulswerte veränderten sich nur geringfügig (Originaldaten s. Anhang S. 109).
Innerhalb von 6 Monaten mußte kein Patient aufgrund schlechter Kreislaufsituation medikamentös stabilisiert werden. Trotzdem klagten mehrere Patienten über Schwindel morgens beim Aufstehen (Tab. 14) vor allem in der ambulanten Behandlungsphase nach Tag 35.
Schon im Tierversuch (150) bewies Bromperidol seine geringen Einflüsse auf das Herz-Kreislaufsystem.

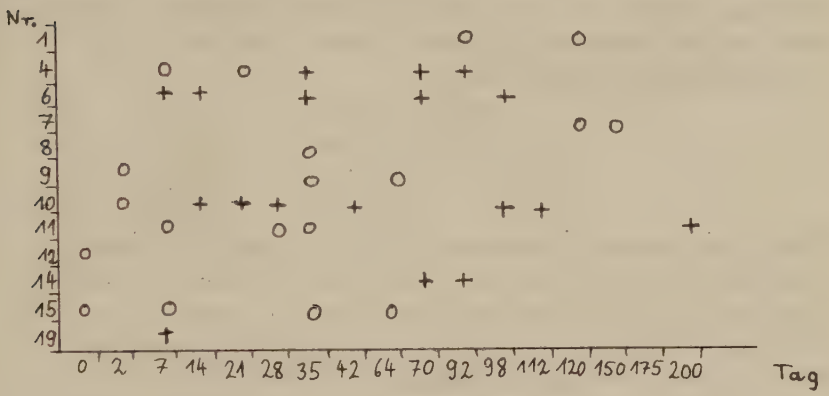
I) Elektroenzephalographie

1. Klinische EEG's

Aufgezeichnet mit Hilfe der Elektrodenpunkte: FP_1, FP_2, F_3, F_4, F_7, F_8, F_z, T_3, T_4, T_5, T_6, C_2, C_3, C_4, C_5, C_z, P_3, P_4, P_z, O_1, O_2, S, konnten 4 Programme abgeleitet werden, Längsreihe, Querreihe, Quellenableitung und Referenzableitung. Unter den ausgewerteten 95 EEG's diagnostizierte ein spezialisierter Arzt 18 (19 %) als abnorm, und 19 als Normvarianten (20 %). Die übrigen 58 EEG's waren nicht pathologisch. Von abnormen Veränderungen betroffen waren 33 %, 4 weibliche (Nr. 4, 6, 10, 19) und 2 männliche Patienten (Nr. 11, 14). Alle Frauen hatten schon früh, ab Tag 7 und 35 abnorme EEG's, die Männer erst später, ab Tag 70 (Nr. 14) und 175 (Nr. 11). Bei einer Patientin (Nr. 10) konnten noch 3 Monate nach der letzten Injektion abnorme Veränderungen beobachtet werden. Es handelt sich dabei im Einzelnen um (Häufigkeit in %):
Zeitweilig: 72 %
hinten oder diffus: je 38 %
unterlagerte langsame Wellen mit Frequenzen
von 3 - 7 Hz besonders in Hyperventilation
mit Frequenzen von 3 - 7 / sec: 100 %
gruppiert: 55 %
nach Hyperventilation 3 - 8 / sec: 55 %
bilateral: 78 %
nicht parosysmal: 72 %.
Als Normvarianten wurden jene Fälle bezeichnet, in denen unterlagerte langsame Wellen 5 - 8 Hz: 63 %,
zeitweilig: 52 %
und in Hyperventilation mit bilateralen Gruppen von 2 - 3 Hz oder 5 - 8 Hz: 31 %,
zu sehen waren. Hier traten keine Frequenzänderungen nach Hyperventilation auf. Diese Normvarianten traten bei 4 Frauen (Nr. 1, 4, 10, 15) und 5 Männern (Nr. 7, 8, 9, 11, 12), insgesamt die Hälfte dieser Patientenpopulation, auf.

Fig. 27 dient dazu, die Häufigkeit und gleichmäßige Verteilung dieser Ergebnisse darzustellen.

Fig. 27



Auffällige EEG-Befunde

+ = abnorme EEG's, o = Normvarianten

Da die pathologischen und normvarianten Befunde über den ganzen Behandlungszeitraum gleichmäßig verteilt sind, sich keine Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Alter, Diagnose oder Dosierung zu den wenigen Nicht-Betroffenen Patienten (Nr. 2, 5, 17, 18, 21, 22) aufdrängen und die Abnormität gewißermaßen ohne Vorwarnung durch vorangehende Normvariation auftritt, bleibt als gemeinsame Eigenschaft aller Patienten, eine mit dem gleichen Medikament behandelte psychotische Symptomatik.

2. Computer-analysiertes Pharmaco-EEG

Ableitungspunkte dieses EEG's waren frontal 2 und 3, rechts central, rechts occipital und eine Referenzelektrode hinter dem rechten Ohr. Bei der Auswertung durch Computer sollten absolute und relative Leistungen central und occipital innerhalb der 4 Frequenzbereiche

δ = 0,5 - 3,75 Hz
ϑ = 4 - 7,75 Hz
α = 8 - 13,75 Hz
β = 14 - 32,0 Hz,

deren dominierende Frequenzen und schließlich die Gesamtleistungen errechnet werden. Durch Übersteuerung auf dem Speicherband konnten nur 41 centrale und 35 occipitale Ableitungen verwendet werden. Aufgrund dieser kleinen Zahl (n = 5) sind statist. Überlegungen nicht sinnvoll. Mit Vorbehalt sind auch jene Tendenzen zu bewerten, die sich aus den Durchschnittswerten der übrigen Aufzeichnungen ergeben, aufgrund deutlicher individueller Variabilität (Originaldaten s. Anhang S. 110).

Die absolute centrale Leistung (Fig. 28 a) steigt im ϑ-Bereich an unf fällt im β-Bereich ab (Fig. 28 b). Auch der Ausprägungsquotient ϑ/α steigt central an (Fig. 32).

In der occipitalen Ableitung verringert sich die absolute Power der δ und β Frequenzen (Fig. 29, 30), auch hier steigt der Ausprägungsquotient ϑ/α an (Fig. 31).

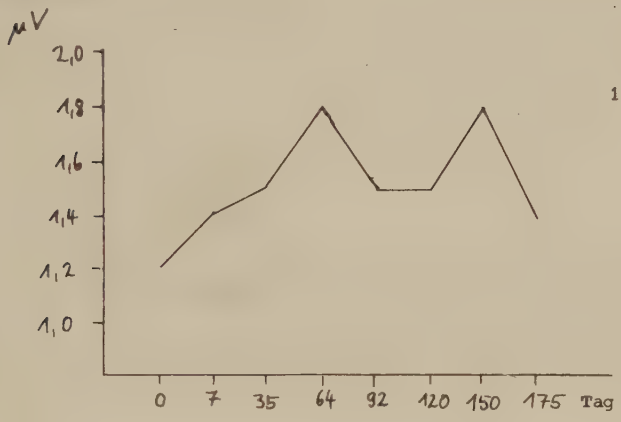
Die centrale und occipitale relative Leistung der ϑ-Bereiche tendiert nach oben (Fig. 33, 36), occipital steigt die relative Leistung des α-Bandes an (Fig. 34), während die relative Leistung des β-Bandes sinkt (Fig. 35).

Insgesamt steigt die occipitale Gesamtleistung an (Fig. 37), die centrale Gesamtleistung schwankt stark hin und her (Fig. 42).

In der centralen δ-Fraktion klettert die dominierende Frequenz leicht nach oben (Fig. 38), desgleichen in der occipitalen δ und ϑ-Fraktion (Fig. 39 und 40). Hier nimmt der

α-Frequenzbereich im Lauf der Behandlung niedrigere dominante Frequenzen ein (Fig. 41).

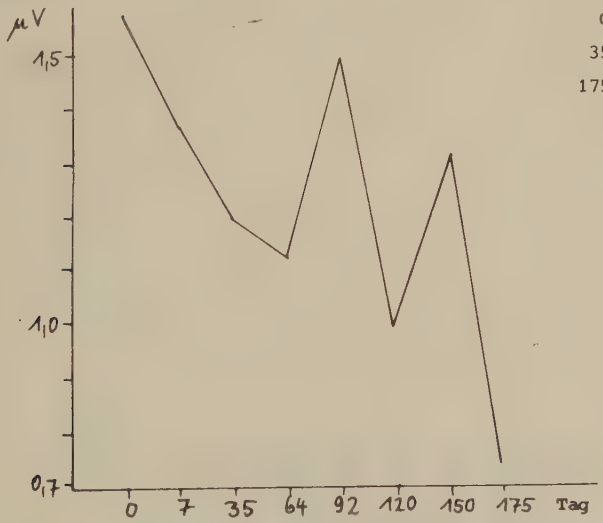
Fig. 28 a



Tag	$\bar{x}$	s
0	1,2	0,19
35	1,51	1,24
175	1,47	0,69

Absolute Leistung, central, ϑ Band n=4

Fig. 28 b

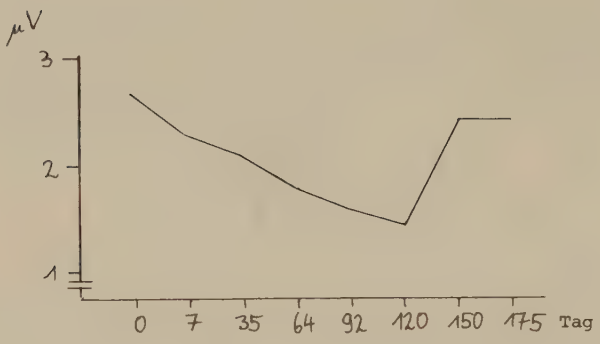


Tag	$\bar{x}$	s
0	1,58	0,76
35	1,2	1,0
175	0,73	0,41

Absolute Leistung, central, β Band n=4

Fig. 29

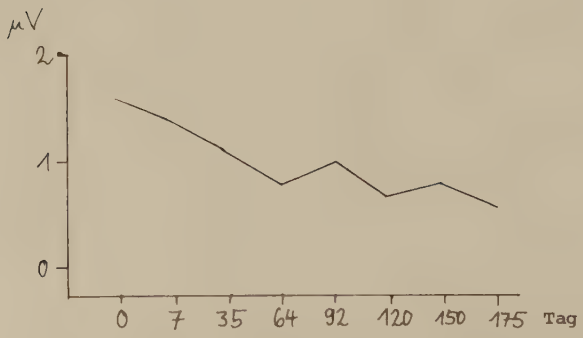
Tag	$\bar{x}$	s
0	2,75	1,33
35	2,14	1,19
175	2,31	1,4



Absolute Leistung, occipital, δ Band n=4

Fig. 30

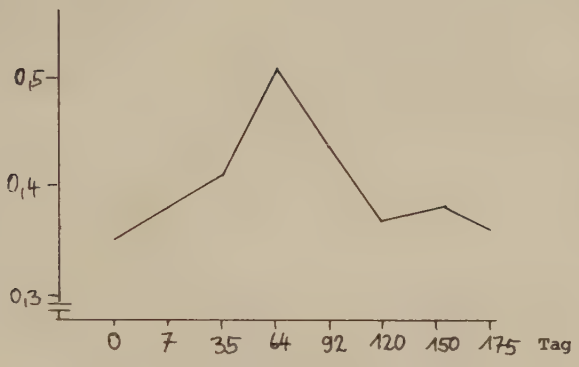
Tag	$\bar{x}$	s
0	1,69	0,71
35	1,01	0,67
175	0,66	0,45



Absolute Leistung occipital β Band n=4

Fig. 31

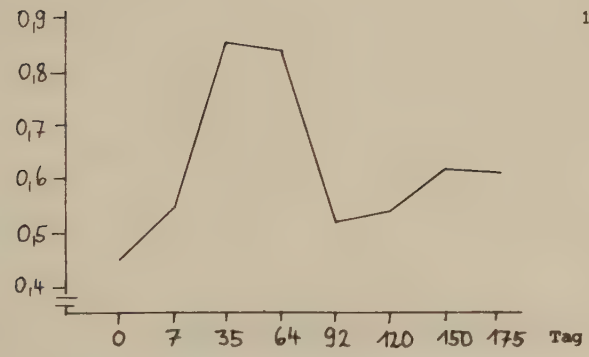
Tag	$\bar{x}$	s
0	0,353	0,2
35	0,411	0,4
175	0,366	0,07



Ausprägungsquotient ϑ/α occipital n=4

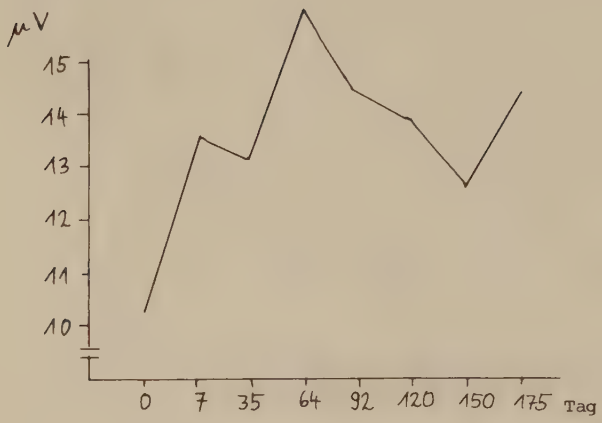
Fig. 32

Tag	$\bar{x}$	s
0	0,452	0,23
35	0,857	0,84
175	0,616	0,25



Ausprägungsquotient ϑ/α central n=4

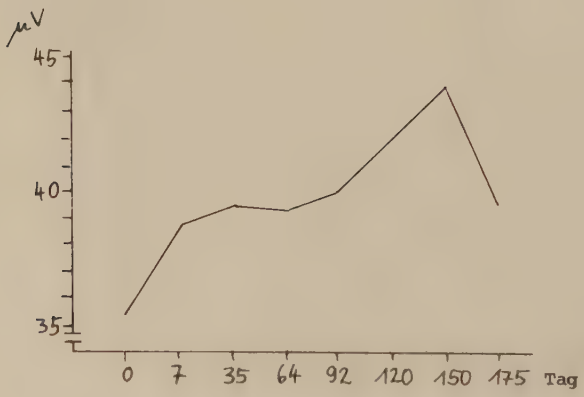
Fig. 33



Tag	$\bar{x}$	s
0	10,2	2,04
35	13,17	7,13
175	14,30	2,27

Relative Leistung occipital ϑ Band n = 4

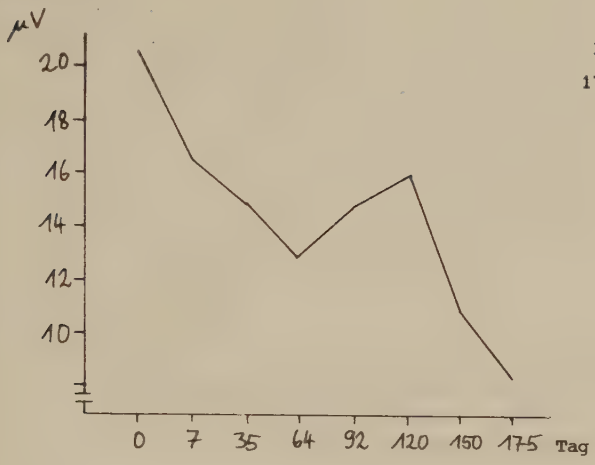
Fig. 34



Tag	$\bar{x}$	s
0	35,46	11,27
35	39,67	12,14
175	39,738	5,53

Relative Leistung occipital α Band n = 4

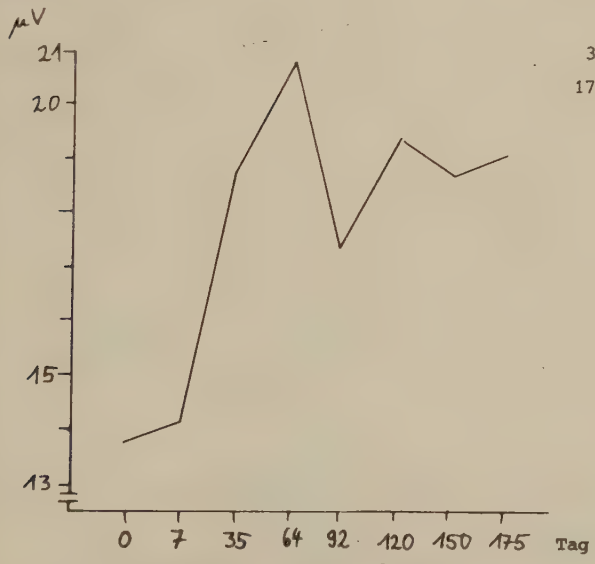
Fig. 35



Tag	$\bar{x}$	s
0	19,6	9,12
35	15,3	10,91
175	8,58	1,92

Relative Leistung occipital β Band n=4

Fig. 36

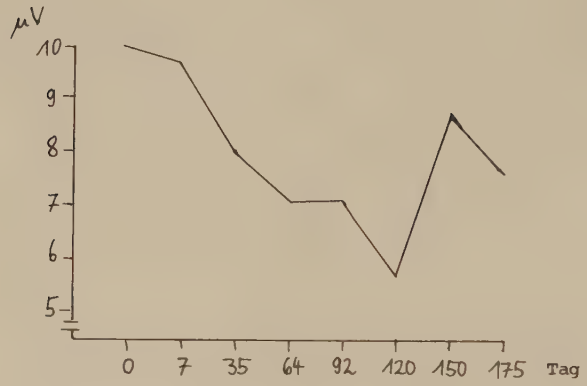


Tag	$\bar{x}$	s
0	13,82	2,49
35	18,84	8,26
175	19,62	5,59

Relative Leistung, central, ϑ Band n=4

Fig. 37

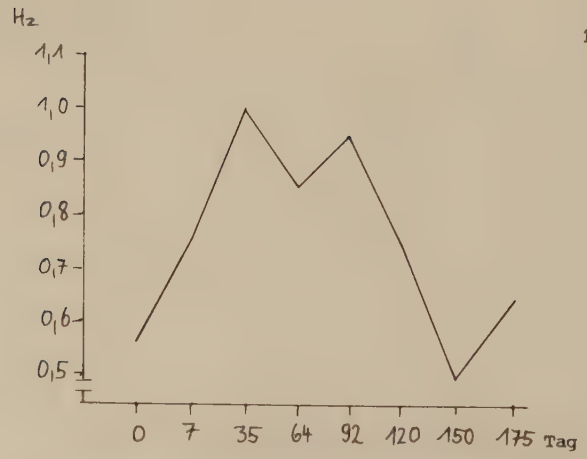
Tag	$\bar{x}$	s
0	10,07	5,1
35	8,08	2,96
175	7,66	4,21



Gesamte Leistung, occipital n=4

Fig. 38

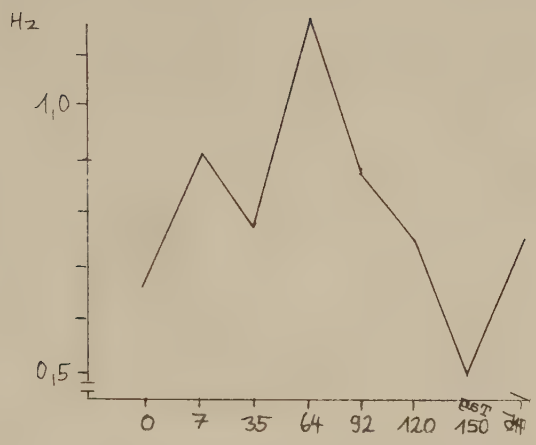
Tag	$\bar{x}$	s
0	0,562	0,1
35	1,0	0,62
175	0,65	0,2



Dominierende Frequenz, central, δ Band n=4

Fig. 39

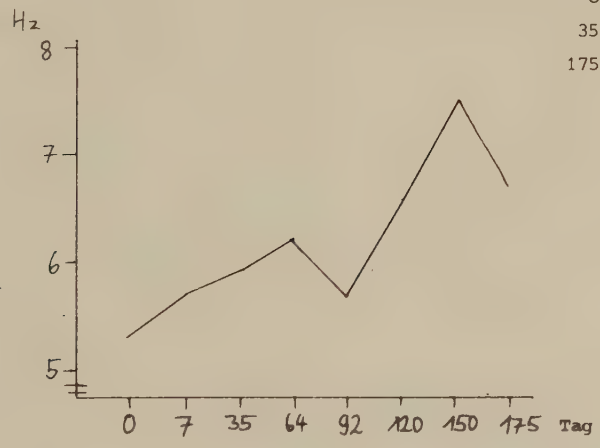
Tag	$\bar{x}$	s
0	0,666	0,23
35	0,781	0,56
175	0,75	0,2



Dominierende Frequenz occipital δ Band n=4

Fig. 40

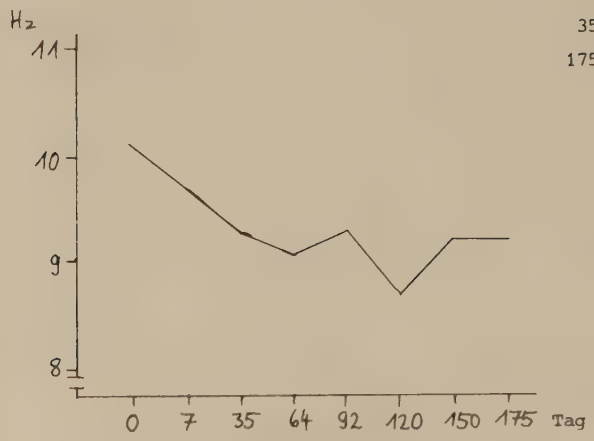
Tag	$\bar{x}$	s
0	5,33	1,78
35	5,93	1,43
175	6,75	1,37



Dominierende Frequenz occipital ϑ Band n=4

Fig. 41

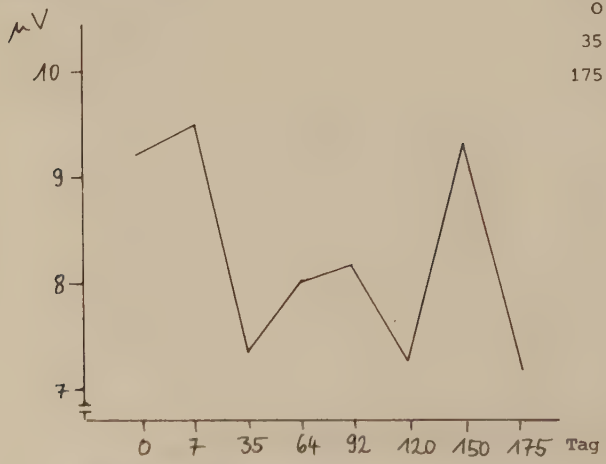
Tag	$\bar{x}$	s
0	10,16	0,31
35	9,37	0,59
175	9,25	0,65



Dominierende Frequenz occipital α Band n=4

Fig. 42

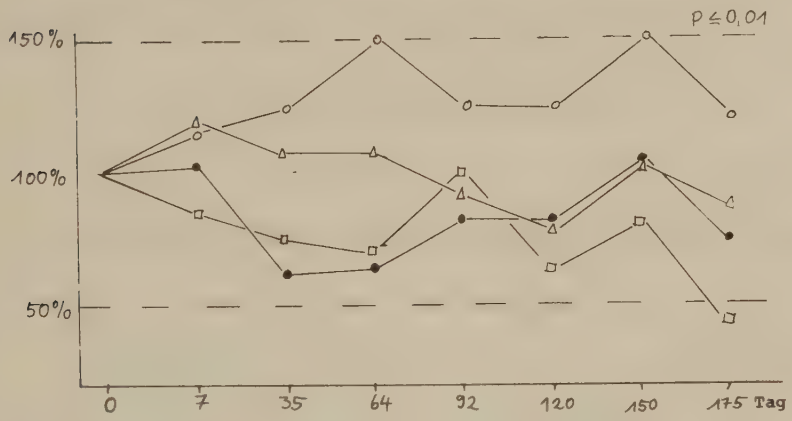
Tag	$\bar{x}$	s
0	9,2	3,2
35	8,3	3,0
175	7,4	3,2



Gesamte Leistung central n=4

Mit Fig. 43 bis 46 wurde versucht, die an den einzelnen Ableitetagen vom Computer analysierten Veränderungen des Wach-EEG's mit den Ausgangswerten in Beziehung zu setzen. Dabei treten nur noch wenige Frequenzbänder aus der üblichen Schwankungsbreite heraus. Diese sind: die absolute Leistung des centralen ϑ-Bandes und die relative Leistung des centralen ϑ-Bandes, die beide ansteigen, ebenso wie die occipitale absolute und relative Leistung des ϑ-Bandes.
Es vermindern sich die absolute und relative Leistung des occipitalen β-Bandes.

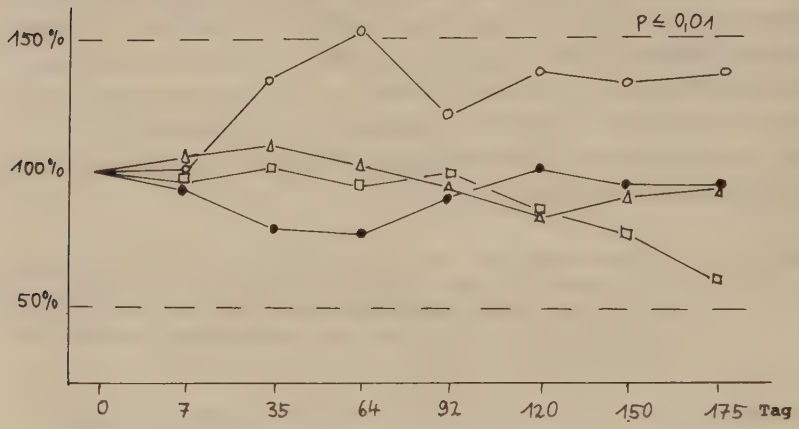
Fig. 43 Veränderungen der absoluten und relativen Leistung während der Bromperidol-Behandlung in % bezogen auf die Ausgangswerte. Die beiden waagrechten gestrichelten Linien repräsentieren das statistische Signifikanzniveau gegenüber den Ausgangswerten. n = 4



Absolute Leistung, central

δ Δ—Δ , ϑ o—o , α •—• β □—□

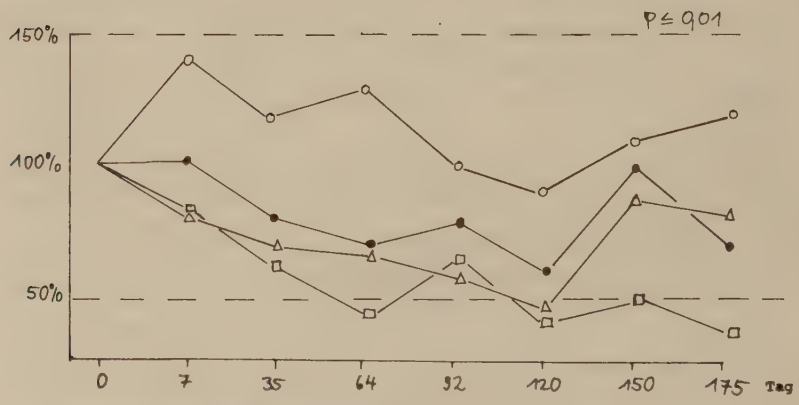
Fig. 44 Veränderungen der absoluten und relativen Leistung während der Bromperidol-Behandlung in % bezogen auf die Ausgangswerte. Die beiden waagrechten gestrichelten Linien repräsentieren das statistische Signifikanzniveau gegenüber den Ausgangswerten. n = 4



Relative Leistung, central

δ △—△, ϑ ○—○, α ●—●, β □—□

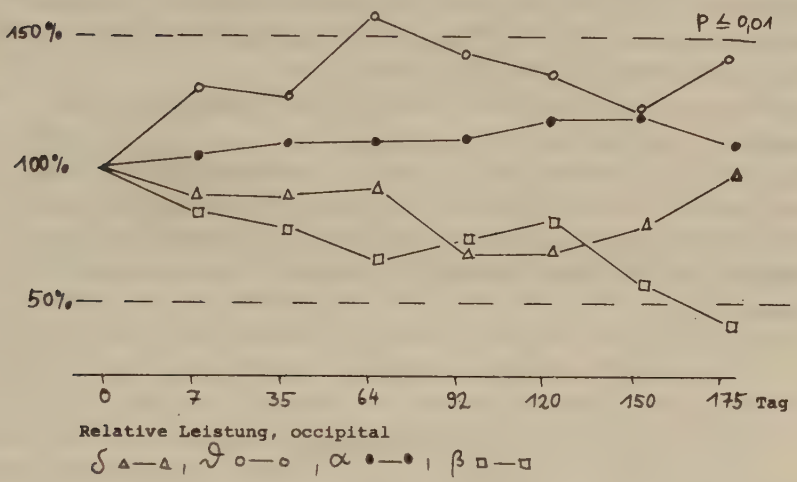
Fig. 45



Absolute Leistung, occipital

δ △—△, ϑ ○—○, α ●—●, β □—□

Fig. 46 Veränderungen der absoluten und relativen Leistung während der Bromperidol-Behandlung in % bezogen auf die Ausgangswerte. Die beiden waagrechten gestrichelten Linien repräsentieren das statistische Signifikanzniveau gegenüber den Ausgangswerten. n = 4



3. Diskussion der Ergebnisse der EEG-Ableitungen

Durch das Auftreten von unregelmäßigen flüchtigen Störungen mit Vigilanzschwankungen in der Art des von Butyrophenonen induzierten Musters: bilaterale Zunahme gruppierter langsamer Frequenzen und Abnahme schneller Frequenzen, ohne paroxysmale Anfälle (72), kann von einer ausreichenden biologischen Verfügbarkeit des Wirkstoffs im ZNS bereits in der ersten Behandlungswoche ausgegangen werden. Auch die, mit aller Vorsicht zu bewertenden Anzeichen von Ansteigen der absoluten Power in δ und ϑ-Bereich gegenüber einem Absinken der α und β-Frequenzbänder, fügen sich in die Reihe bekannter Neuroleptikamanifestationen ein (54, 81, 82, 99, 130). Es ist auch bekannt, daß gerade die Frauen sehr schnell und nachhaltig auf das Medikament reagieren (81, 82), umso

mehr, wenn sie nicht chronisch krank sind (Nr. 4, 6, 19 und vor allem 10). Bei dem Versuch, den Eintritt der pharmakogenen Veränderungen im ZNS mit dem klinischen Bild in Beziehung zu setzen, zeigt sich, daß die cerebrale Wirkung parallel zur antipsychotischen Effizienz und dem Hervortreten extrapyramidalmotorischer Begleiterscheinungen einsetzt und über die gesamte Behandlungsdauer anhält.
Die Frage, ob aus den EEG-Veränderungen Hinweise über das Ausmaß der sedierenden Eigenschaften (55, 122) des Bromperidol abgeleitet werden können, kann hier nicht eindeutig geklärt werden, da zum einen zu wenig Fallzahlen vorliegen und zum anderen sich keine Übereinstimmung zwischen klinischer Dämpfung aus dem psychopathologischen Bild und EEG-Einfluß finden ließ.

K) Thromboserisiko

Patient Nr. 11 mit Varicosis und anamnestisch gesicherter Thrombose erkrankte am Ende der Studie, Tag 175, an einer Thrombophlebitis der tiefen Beinvenen und mußte durch die Anticoagulantientherapie auf ein oral applizierbares Präparat umgestellt werden.

L) Bromperidol-Plasmaspiegel

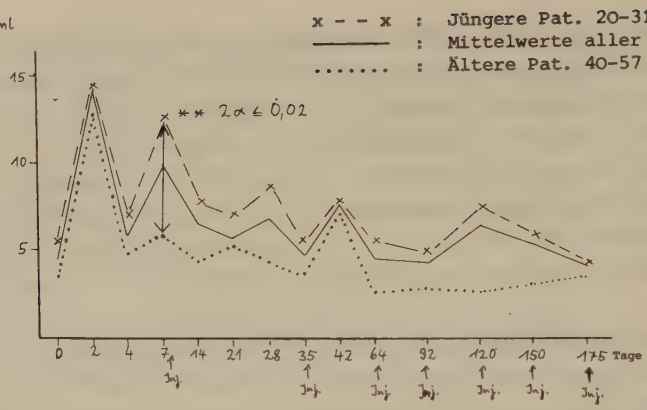
1. Differenzierte Ergebnisse

Ist ein Medikament in den Organismus gelangt, wird es sofort vielfältigen Verteilungs-, Metabolisierungs- und Abbauprozessen unterworfen. Ein Depot-Präparat, dessen pharmakokinetische Langzeitwirkung auf der verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Öl-Depot beruht (84), sollte im

optimalen Fall einen konstanten, wenig fluktuierenden Wirkspiegel im Blut aufrechterhalten. Die Serumkonzentrationen des Bromperidol wurden mit einem Radioimmunoassay gemessen (52), der mit H aloperidol kreuzreagiert. Da 10 Patienten vor Beginn der Studie mit Haloperidol anbehandelt waren, sind die hohen Ausgangswerte an Tag 0 verständlich.
4 Patienten (Nr. 4, 5, 15, 18) kamen unbehandelt in die Studie und hatten auch keine messbaren Blutspiegel.

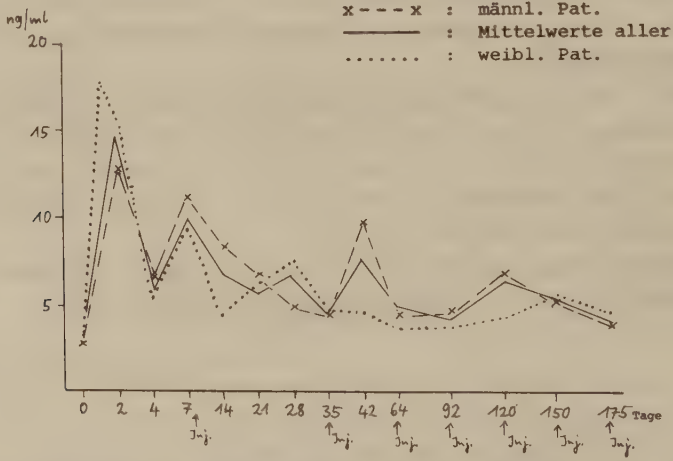
Eine Darstellung der Plasmaspiegel differenziert nach Alter und Geschlecht zeigen Fig. 47 und 48 (Originaldaten s. Anhang S. 112). Jüngere Patienten haben durchwegs einen höheren Plasmaspiegel als die Gesamtheit (Unterschied: 0,93 $\pm$ 0,66 ng/ml) und als die älteren Pat. (Unterschied: 2,68 $\pm$ 1,62 ng/ml). An Tag 7 ist dieser Abstand zu den Älteren besonders deutlich ($2\alpha \leq 0{,}02$, U-Test). Ältere Patienten haben im Mittel 1,77 $\pm$ 0,98 ng/ml weniger als die Gesamtheit. Die größere Anzahl jüngerer Patienten (11 im Vgl. zu 7 älteren) verschiebt die Gesamtmittelwerte aller Patienten leicht nach oben. Zwischen Männern und Frauen bestehen keine deutlichen Differenzen.
Die 4 nicht vorbehandelten Patienten haben ihr erstes Spiegelmaximum an Tag 7 und 8. Maximale Bromperidolkonzentration erreicht Nr. 7 mit 28,7 ng/ml an Tag 10 nach 250 mg BP-Dec. i.m., den kleinsten Spiegel hat Nr. 4 mit 1,0 ng/ml an Tag 36 nach 75 mg BP-Dec. i. m.
Zwischen Tag 8 und 14 sinkt der Spiegel bei 14 Patienten ab, und steigt bei 4 Pat. ($2\alpha \leq 0{,}05$, Vorzeichentest).

Fig. 47



Darstellung der Bromperidol-Decanoat Plasmaspiegel bei jüngeren, älteren und allen Patienten. Mittelwerte der Messungen an den einzelnen Abnahmetagen.
Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten an Tag 7: $2\alpha \leq 0{,}02$ (U-Test)
n = 11 für jüngere, n = 7 für ältere, n = 18 für alle Patienten.
Ab Tag 120 sind bei den älteren Patienten nur die Werte eines Patienten verfügbar.

Fig. 48



Darstellung der Bromperidol Plasmaspiegel bei weiblichen, männlichen und allen Patienten. Mittelwerte der Messungen.
n = 9 bei weibl. und männl.

2. Korrelationen

Der Zusammenhang zwischen Dosierung, Serumkonzentration und der klinischen Reaktion des Patienten ist von größtem Interesse (40), würde doch mit einer eindeutigen linearen Korrelation die Unsicherheit bei der Dosisfindung durch feste Abhängigkeiten unter Berücksichtigung individueller pharmakokinetischer Faktoren anhand der Blutspiegelmessung abgelöst.

a) Dosierung

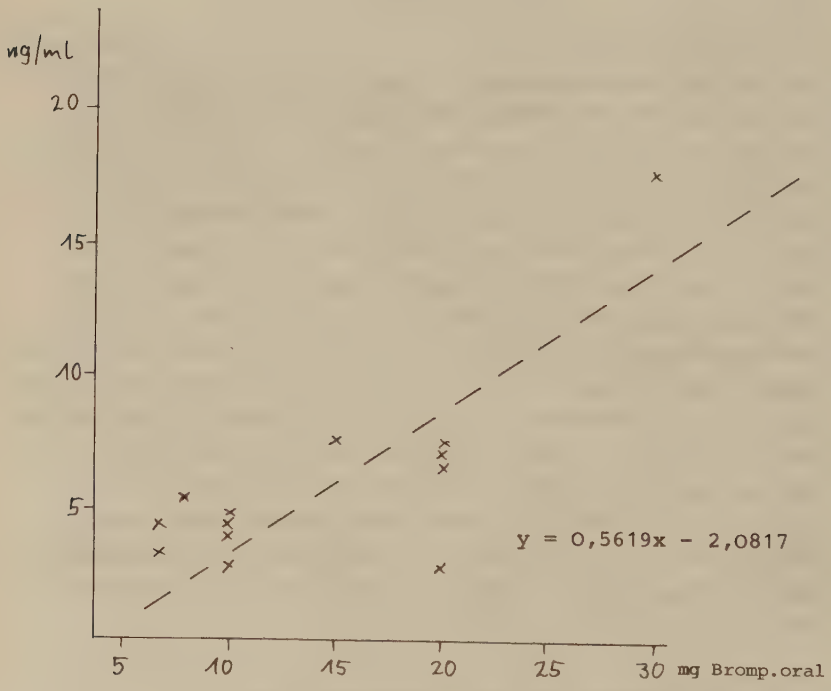
Bei der Korrelation zwischen Dosierung und Plasmaspiegeln (Pearson) konnten mehrere eindeutige Abhängigkeiten festgestellt werden, so bei allen Patienten an Tag 4 ($p > 0{,}01$) (Fig. 49), Tag 7 ($p > 0{,}01$) (Fig. 50), an Tag 35 ($p > 0{,}001$) (Fig. 51), und an Tag 64 ($p > 0{,}05$) (Fig. 52), nicht jedoch an Tag 92 und 175. Differenziert nach Geschlecht und Alter stellte sich heraus, daß ältere Patienten und Männer individuell veriabler reagierten als jüngere Patienten, die an Tag 7 ($p > 0{,}01$) (Fig. 53) und Tag 35 ($p > 0{,}01$) (Fig. 54) positive Abhängigkeiten boten. Auch bei den Frauen manifestierte sich die positive Beziehung in der initialen Behandlungsphase an Tag 7 ($p > 0{,}01$) (Fig. 55) und Tag 35 ($p > 0{,}01$) (Fig. 56). Die Relevanz dieser Korrelationen für das therapeutische Vorgehen ist bisher sehr umstritten, hatten doch einige Autoren (80, 131, 141) bei den verschiedenen Depot-Präparaten keine Abhängigkeiten gefunden, andere (35, 144) wiederum doch.

b) Injektionsmengen unter Erhaltungstherapie

Für die Patienten unter Erhaltungstherapie wurden die Injektionsdosen im Verlauf der Studie immer weiter verringert. Fig. 57 vergleicht die Bromperidol-Spiegel und die entsprechenden Dosen im Zeitraum zwischen Tag 64 und 200. Trotz abnehmender Injektionsmengen bleiben die Spiegel etwa auf

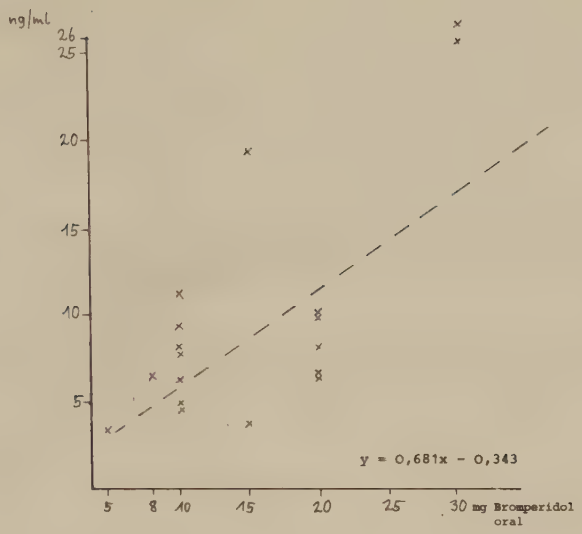
einem Niveau von 4,5 - 5 ng/ml. Möglicherweise ist dies ein Anzeichen für das langsame und stetige Anfluten des Wirkstoffs aus dem Öl-Depot ins Blut, wo sich dann ein Kumulationseffekt bemerkbar macht. Dies könnte bei Bedarf die Chance für eine weitere Verlängerung des Injektionsintervalls bieten.

Fig. 49



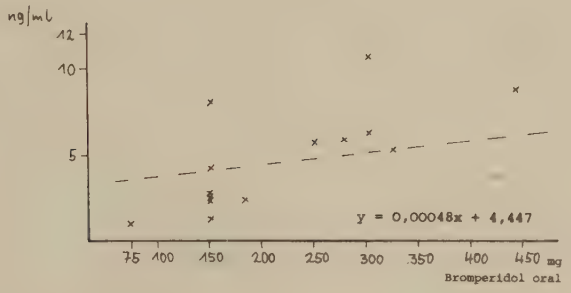
Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln und den Dosen
Tag 4, n = 13, Korrelation P > 0,01 (Pearson'scher Korrelationskoeffizient r = 0.6859

Fig. 50



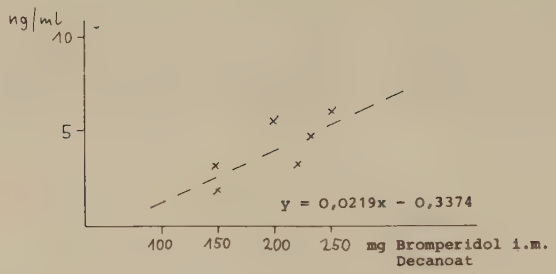
Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln und den Dosen, Tag 7, n = 18
Korrelation: $p > 0{,}001$ (Pearson $r = 0{,}7293$)

Fig. 51



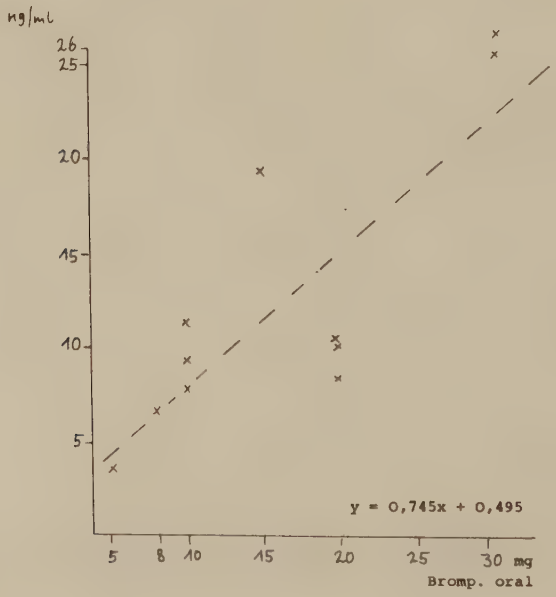
Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln und den Dosen
Tag 35, n = 14, Korrelation $p > 0{,}001$ (Pearson $r = 0{,}8468$)

Fig. 52



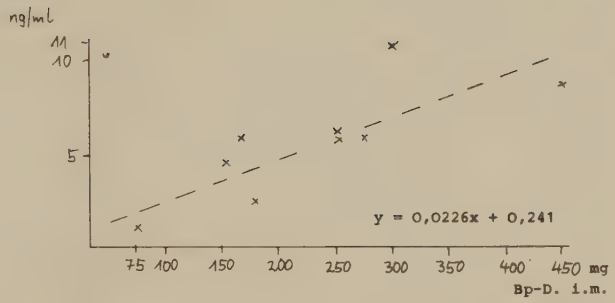
Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und Dosen
Tag 64, n = 6, Korrelation: $p > 0,05$
(Pearson r = 0,8146)

Fig. 53



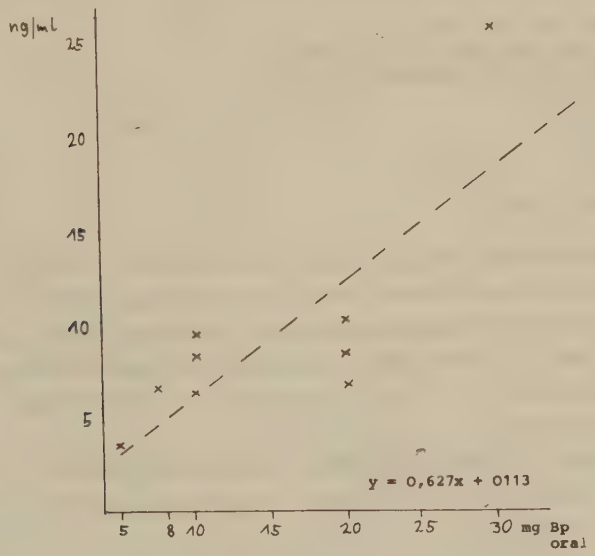
Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und Dosen
Tag 7, Jüngere Patienten, n = 11
Korrelation: $p > 0,01$ (Pearson r = 0,7907)

Fig. 54



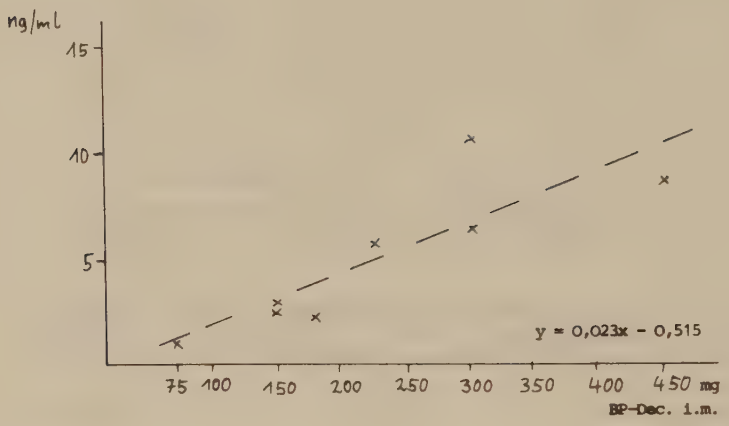
Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und Dosen
Tag 35, Jüngere Patienten, n = 9
Korrelation: p > 0,01 (Pearson r = 0,8652)

Fig. 55



Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und Dosen
Tag 7, Frauen n = 9, Korrelation p > 0,01
(Pearson r = 0,8146)

Fig. 56

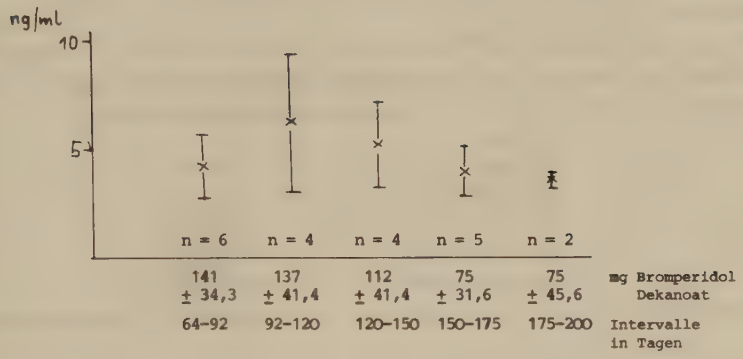


Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln und den Dosen von Bromperidol-Dec. an Tag 35, Frauen, n = 8
Korrelation: $p > 0,01$ (Pearson $r = 0,8829$)

c) BPRS SUM + AMP

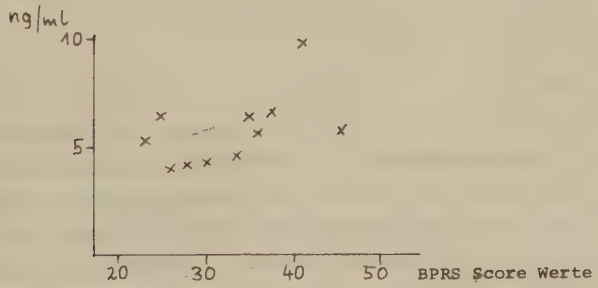
Bei der Korrelation des psychopathologischen Verlaufs anhand der Gesamt-BPRS sum Scores, der Einzelpatient - BPRS Sum Scores und der Konzentrationen ergab sich bei einem einzigen Patienten (Nr. 7) eine positive Beziehung: mit fallenden Blutspiegeln verringert sich die psychotische Symptomatik (Fig. 58 und 68).
Alle anderen Einzelausprägungen und Gesamtmittelwerte von BPRS Sum und den Konzentrationen waren nicht voneinander abhängig.

Fig. 57



Plasmaspiegel und entsprechende Dosen während Erhaltungstherapie von Tag 64 bis Tag 175. Mittelwerte aus den Messungen jeweils nach 4-wöchentlicher Wirkdauer im Körper.

Fig. 58



Beziehung zwischen BPRS Summenscores (Mittelwert aller Patienten) und den am gleichen Tag gemessenen Plasmaspiegeln (Mittelwert aller Patienten)
n = 17
Keine signifikante Korrelation (r = 0,5727, nsig. Spearman)

Fig. 59 - 76 zeigen die starken interindividuellen Variabilitäten der Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischer Antwort.
Die Betrachtung der AMP-Syndrome im Vergleich zu den Spiegeln brachte im Verlauf der Behandlung folgende Zusammenhänge jeweils auf dem Niveau 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit:

$2\alpha \leq 0{,}1$ (Spearman)

Manisches S.	$r = 0{,}5104$
Hostilitäts S.	$r = 0{,}5314$
Paranoides S.	$r = 0{,}5174$
Apathisches S.	$r = 0{,}5874$
Geh. Depress. S.	$r = 0{,}5646$
Psycho-organ. S.	$r = 0{,}5332$

Berechnung auf der Grundlage der Mittelwerte aller Patienten.

d) EMPS

Nachdem die extrapyramidalen Begleiterscheinungen unter anderem auch dosisabhängig sind, lag eine Beziehung zwischen den Webster und Simpson-Werten zumindest im Bereich des Möglichen. Dies ließ sich aber nicht bestätigen.
Die höchsten Spiegel werden im Mittel an Tag $10{,}63 \pm 7{,}3$ erreicht, während die Maxima der Webster-Skala später (Tag $16{,}63 \pm 12{,}2$), die der Simpson-Skala früher (Tag $9{,}9 \pm 9{,}6$) bei den einzelnen Patienten auftreten.

e) Prolaktin

Im Rahmen der Abhängigkeit neuroendokriner Veränderungen wurden die Prolaktinwerte mit den Konzentrationen in Beziehung gesetzt. Weder bei Frauen noch bei Männern insgesamt war eine Korrelation festzustellen, außer bei Pat. Nr. 1 (Fig. 77), deren individuelle Werte eine positive Abhängigkeit aufwiesen: $r = 0{,}9695$, $p > 0{,}001$, einem initialen raschen und hohen Anstieg bis Tag 8 folgt ein Absinken mit Plateaubildung bis Tag 175 (Fig. 77) sowohl der Konzentrationen als auch des Prolaktins (Pearson).

Fig. 59

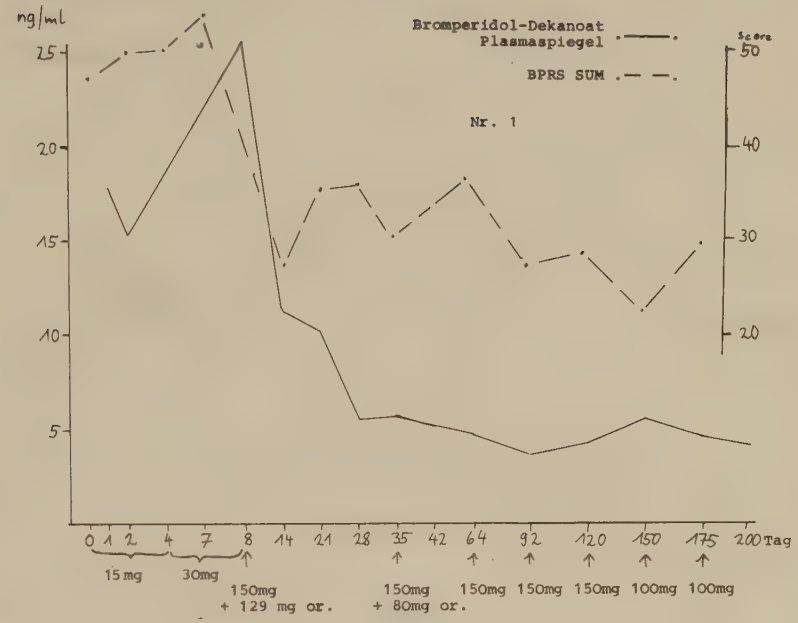

ng/ml
Bromperidol-Dekanoat Plasmaspiegel
BPRS SUM
Score
Nr. 1
25
20
15
10
5
50
40
30
20
0 1 2 4 7 8 14 21 28 35 42 64 92 120 150 175 200 Tag
15 mg
30mg
150mg + 129 mg or.
150mg + 80mg or.
150mg
150mg
150mg
150mg
100mg
100mg

Fig. 60

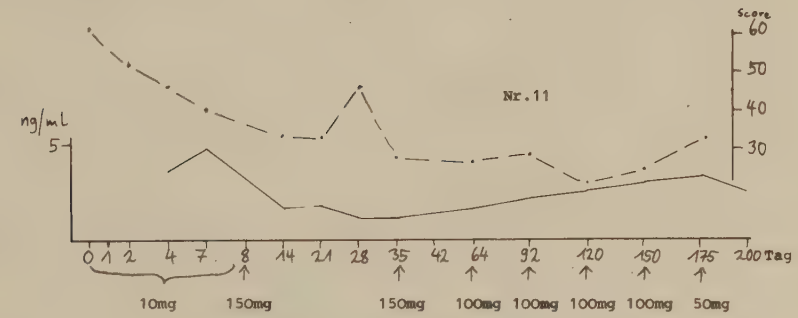

Score
Nr.11
ng/ml
5
60
50
40
30
0 1 2 4 7 8 14 21 28 35 42 64 92 120 150 175 200 Tag
10mg
150mg
150mg
100mg
100mg
100mg
100mg
50mg

Fig 61

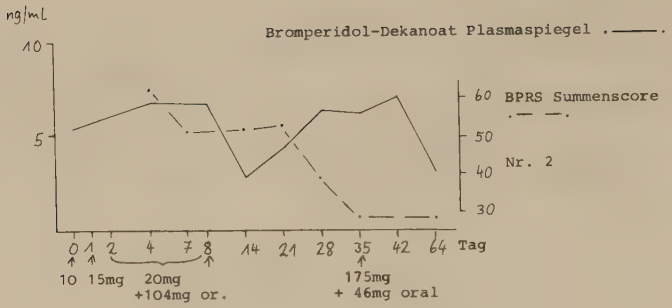


Fig. 62

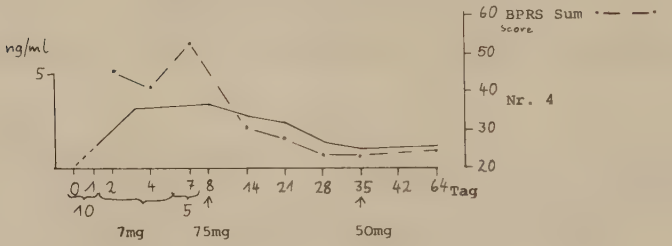


Fig. 63

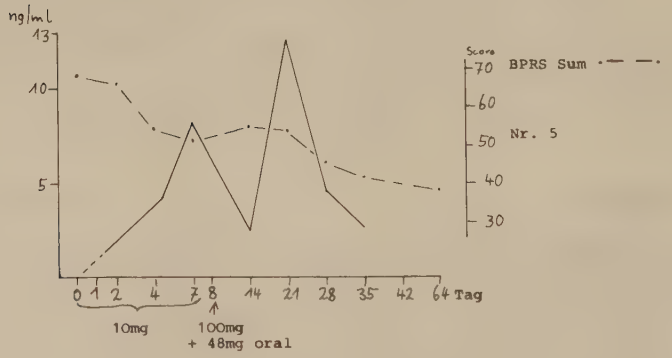


Fig. 64

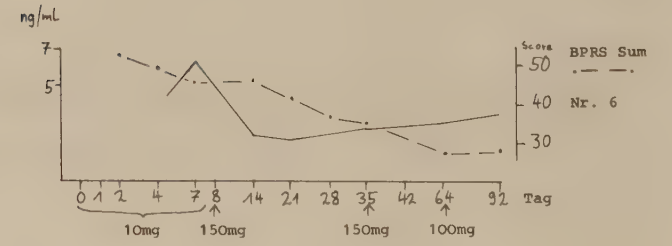


Fig. 65

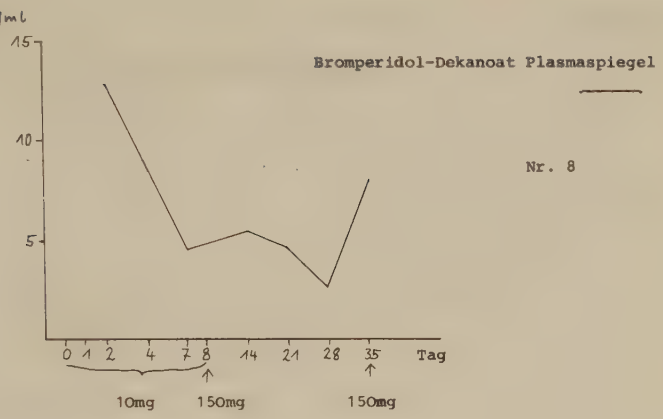


Fig. 66

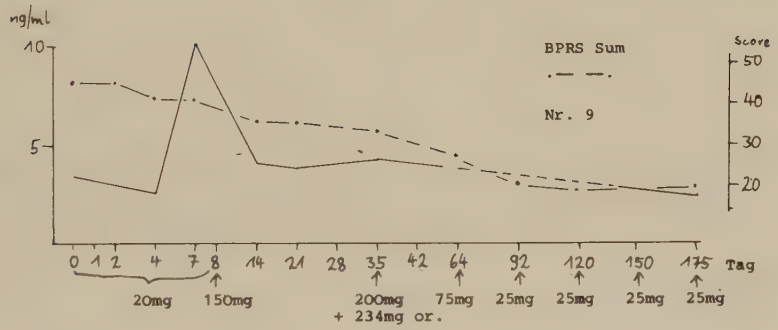


Fig. 67

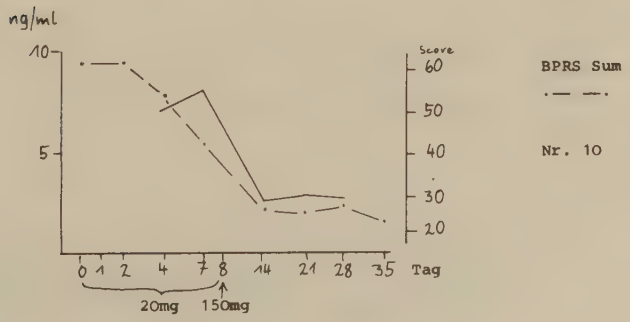


Fig. 68

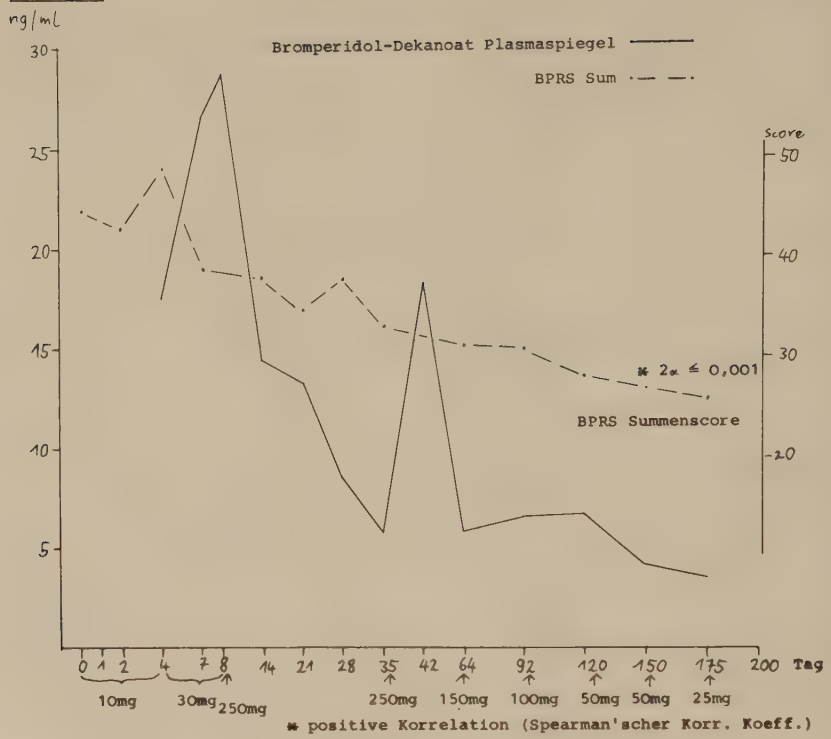

ng/ml
Bromperidol-Dekanoat Plasmaspiegel
BPRS Sum
Score
30
25
20
15
10
5
50
40
30
20
* 2α ≤ 0,001
BPRS Summenscore
0 1 2 4 7 8 14 21 28 35 42 64 92 120 150 175 200 Tag
10mg
30mg
250mg
250mg 150mg 100mg 50mg 50mg 25mg
* positive Korrelation (Spearman'scher Korr. Koeff.)

Fig. 69

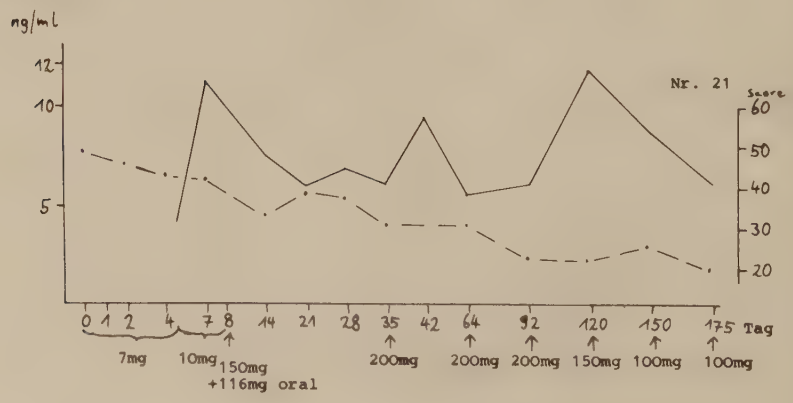

ng/ml
12
10
5
Nr. 21
Score
60
50
40
30
20
0 1 2 4 7 8 14 21 28 35 42 64 92 120 150 175 Tag
7mg
10mg
150mg
+116mg oral
200mg 200mg 200mg 150mg 100mg 100mg

Fig. 70

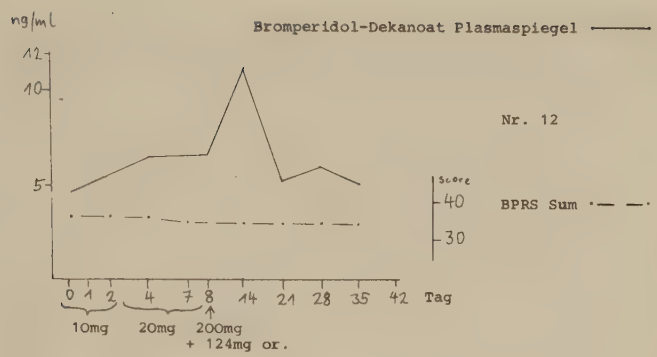


Fig. 71

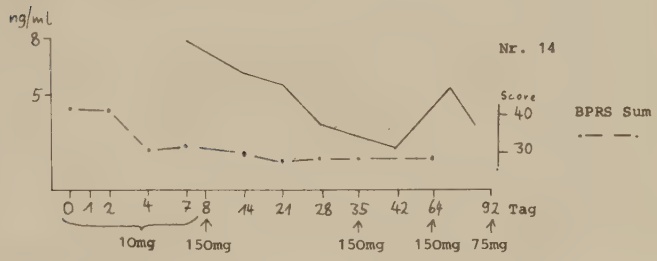


Fig. 72

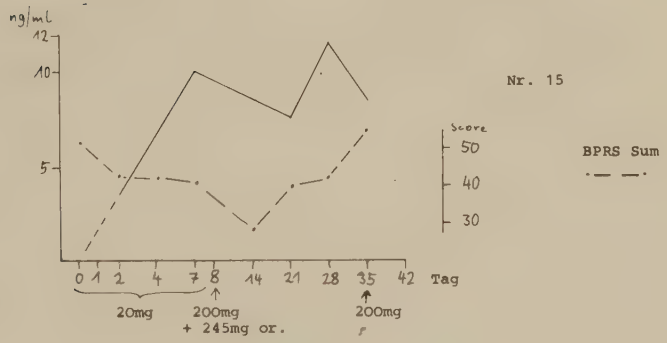


Fig. 73

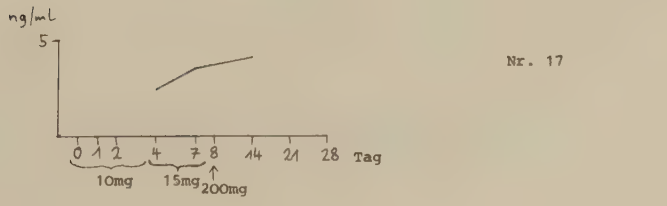


Fig. 74

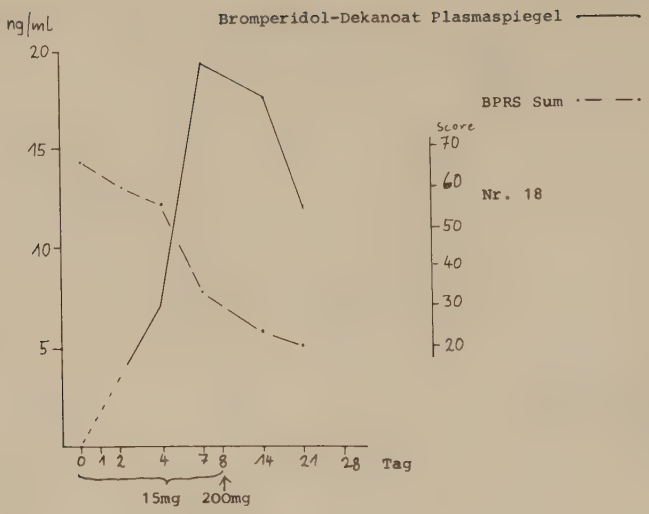

ng/ml
Bromperidol-Dekanoat Plasmaspiegel
20
15
10
5
BPRS Sum
Score
70
60
50
40
30
20
Nr. 18
0 1 2 4 7 8 14 21 28 Tag
15mg
200mg

Fig. 75

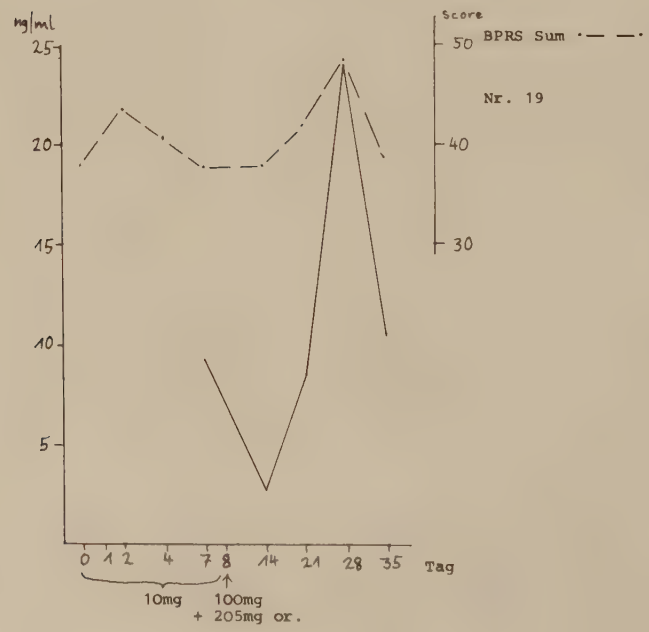

ng/ml
25
20
15
10
5
Score
50
40
30
BPRS Sum
Nr. 19
0 1 2 4 7 8 14 21 28 35 Tag
10mg
100mg
+ 205mg or.

Fig. 76

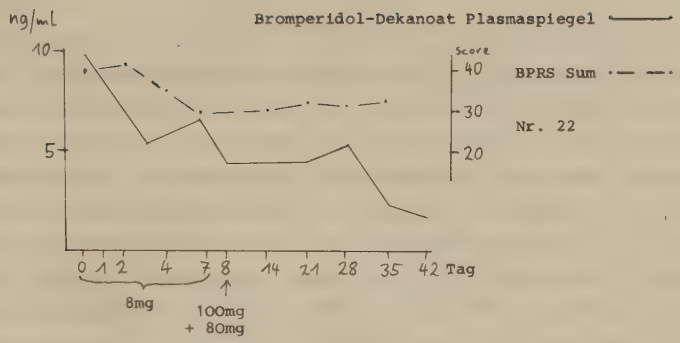
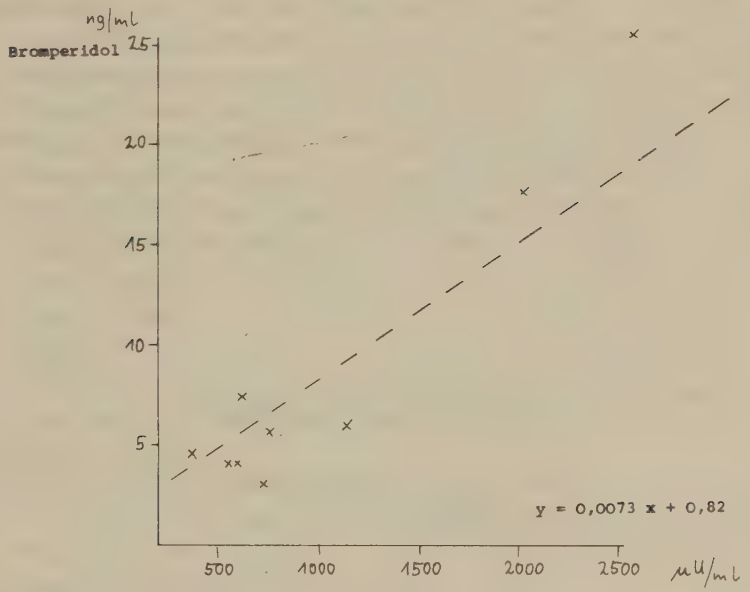


Fig. 77



Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln von
Bromperidol-Decanoat und den Prolaktinwerten
von Patientin Nr. 1, Korrelation: $p > 0{,}001$, $r = 0{,}9695$ (Pearson)

3. Diskussion

Bei dem Versuch, die Kinetik des Bromperidol-Decanoats im menschlichen Organismus aus den Meßergebnissen der Plasmaspiegel abzuleiten, stehen nur die ersten beiden Injektionsintervalle zur Verfügung, mit ihren zwischenzeitlichen Meßwerten. Nach der ersten Injektion erreichen die Plasmaspiegel unter Berücksichtigung der Daten jedes einzelnen Patienten, im Allgemeinen an Tag 10,63 $\pm$ 7,3 den höchsten Wert, etwa 2 Tage nach Applikation des Decanoats. Danach fallen sie langsam bis Tag 35 ab. Während der Wirkungsdauer der 2. Injektion zeigen die Meßwerte von Tag 42 einen im Mittel um 3 ng/ml höheren Wert als 14 Tage zuvor.
Vorsichtig interpretiert, sind die Konzentrationsprofile charakterisiert durch einen auf mehrere Tage hinausgezögerten Anstieg mit folgendem langsamen Absinken. Die spärlichen Beziehungen zwischen Plasmaspiegeln und den verschiedenen klinischen Faktoren liefern ein weiteres Beispiel für die interindividuelle Variabilität der Reaktionen. Hinweise für das therapeutische Vorgehen lassen sich aus diesen Ergebnissen jedenfalls nicht ablesen. Die eindeutigen Beziehungen zwischen Dosis und Plasmaspiegel fügen der immer noch kontroversen Diskussion um diese Frage eine weitere Stimme an (35, 40, 50, 80, 131, 141).

M) Rückfall-Rate nach einem Jahr

Nach Ende der Studie konnte das Schicksal der 18 Patienten noch 1 Jahr verfolgt werden (Tab. 18).

Tab. 18

Verschlechterung des mentalen Zustandes bis 1 Jahr nach Entlassung

	Anzahl	%
Stat. Aufnahme	5	28
- Psychot. Rezidiv	4	22
- Depression	1	5
Ambulante Beh. (Rezid.)	1	5
Verschlechterung insgesamt	6	33 %
davon:		
Studienabbrecher	5	83 %
Langzeitpatienten	1	17 %

Nr. 21 kam 10 Monate nach Entlassung unter einer reaktiven, depressiven Schwankung zur Krisenintervention für einige Tage in die Klinik. Die 5 übrigen Langzeitpatienten setzten teilweise die Bromperidol-Decanoat-Behandlung fort und sind familiär und beruflich gut integriert. Von den 8 Patienten, die aus den verschiedensten Gründen die Behandlung abbrachen, mußten Nr. 17, 2 und 18 nach 6, 8 und 12 Monaten wegen eines psychotischen Rezidivs stationär aufgenommen werden. Nr. 6 bat 6 Monate nach Entlassung wieder ihren Nervenarzt um Medikamente. Jene 4 auf andere Medikamente eingestellten Patienten setzten die Therapie mit Hilfe ihrer Hausärzte fort, dennoch war einer von ihnen (Nr. 8) zwischenzeitlich in einer Klinik.
Somit sind von den 18 ursprünglichen Patienten der Studie 5 (28 %) wegen erneuter psychotischer Symptomatik stationär oder ambulant, zwischen 6 und 12 Monaten nach Entlassung, behandelt worden. Die 6 Langzeitpatienten erlitten dagegen keinen Rückfall.

N) Abschließende Beurteilung
unter Berücksichtigung der
Fragestellung (S. 17)

a) Bromperidol-Decanoat, das als Langzeit-Neuroleptikum konzipiert ist, kann erfolgreich auch bei akuten schizophrenen Psychosen eingesetzt werden, wobei die Spanne von vorwiegend produktiv psychotischen Bildern über verwirrt-zerfahrene bis zu systematisierten paranoiden Wahnsyndromen reicht. Bereits in den ersten Behandlungstagen schwinden unter 10 - 15 mg Bromperidol p. o. die Spitzen florider Denkstörungen und somatisch-organische Funktionsstörungen stuporöser oder kataleptischer Art werden sicher beherrscht. Die erste Injektion, etwa das 10 - 15-fache der letzten Tagesdosis, mit interindividuell unterschiedlichem Anfluten des Wirkspiegels erfordert eine sorgfältige Überwachung des psychopathologischen Krankheitsbildes, um gegebenenfalls mit zusätzlicher Medikation (p.o.) eingreifen zu können. Mit der Wirkungszeit der 1. Injektion löst sich die Dynamik desintegrativer Denkstörungen und paranoider Umdeutungen zugunsten einer realistischeren Umwelt- und Selbstwahrnehmung.

b) Die vorgegebene Richtdosierung von 10 mg Bromperidol p.o. für die erste Behandlungswoche entspricht offenbar nicht der Menge, die nach klinischem Eindruck und psychotischer Akuität notwendig ist. Durchschnittlich erhielten die Patienten ca. 14 mg Bromperidol p. o. täglich. Die erste Injektion war in ihrer Dosierung häufig zu niedrig gewählt, was die Inzidenz oraler Zusatzmedikation aufgrund hervortretender Angst- und Spannungszustände mit erhöhtem Leidensdruck, bestätigt. Es liegt in der Problematik der 4-wöchigen Wirkdauer der Injektion begründet, daß der Arzt abwägen muß zwischen einer höheren Dosierung und womöglicher Häufung von Begleiterscheinungen und einer

niedrigen, vielleicht ungenügenden Dosis, die eine zusätzliche orale Medikation zur Folge hat mit all jenen Faktoren, die mit der Injektion eigentlich vermieden werden sollten: non compliance, first pass effect, häufiger Arztbesuch.

c) Die unerwünschten Begleiterscheinungen extrapyramidaler Art von Bromperidol bestehen zum größten Teil aus Rigor, bevorzugt oberer Extremitäten, mit Beeinflussung der Hand- und Fingergeschicklichkeit im Sinne eines Steifheitsgefühls der Gelenke, und Hypokinese. Beide Symptome reagieren zufriedenstellend auf Akineton^{R}. Vegetative und gastro-intestinale Störungen kamen selten vor, was für die gute Verträglichkeit des Bromperidol spricht. Im Allgemeinen waren die extrapyramidalen Begleiterscheinungen mild, boten niemals Grund für einen Behandlungsabbruch und wurden von den berufstätigen Patienten gut toleriert. Gewichtszunahmen hielten sich im Rahmen von 4 - 8 % des Ausgangskörpergewichts. Unter Erhaltungstherapie verringerten sich die Begleiterscheinungen sowohl in Häufigkeit als auch in Schwere.

d) Es ist nicht möglich, eine punktuell akzentuierte Wirkungsqualität herauszugreifen. Die Besonderheit des Medikaments liegt vielmehr im Zusammenspiel von sicherer antipsychotischer Wirkung, geringer Sedierung und diskreten Nebenerscheinungen, die das Medikament besonders für berufstätige Patienten empfiehlt.

e) Auf lange Sicht bildet sich die Wahndynamik weitgehend zurück und läßt auch körperbezogene Befürchtungen in den Hintergrund treten. Ohne Einschränkung des fühlenden Erlebens auf die Wahnthematik, kann sich so affektives Verhalten freier äußern und bei ratlosen produktionsarmen Syndromen auf Anregungen der Umwelt adäquat einstellen.

f) Verglichen mit dem Klinikdurchschnitt der psychotischen Patienten, verkürzt sich die stationäre Aufenthaltsdauer nicht.

g) Die Diagnose gibt keinen Hinweis auf den Therapieerfolg. Bromperidol-Decanoat kann bei allen floriden psychotischen Syndromen eingesetzt werden. Stehen starke Angst- und Erregungszustände im Zentrum der Symptomatik, die vor allem eine dämpfende Therapie erfordern, sollte der Patient besonders sorgfältig überwacht werden.

Bromperidol-Decanoat erscheint somit als sinnvolle Behandlungsstrategie in der Akut- und Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Seit die Gruppe der Neuroleptika als orale oder parenterale Depot-Präparate mit mehrtägiger bis mehrwöchiger Wirkungsdauer dem Arzt zur Verfügung stehen, beschränkt sich ihre Verwendung nicht mehr nur auf Rezidivprophylaxe und Symptomunterdrückung bei Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, sondern umfaßt in niedrigeren Dosierungen ein weites Feld unspezifischer Angst- und Spannungszustände, neurasthenischer Beschwerden und Störungen der affektiven Reagibilität. Aufgrund der verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Öl-Depot können die applizierten Dosen, bei gleichem Therapieerfolg wesentlich niedriger gehalten werden, mildern so die Inzidenz und Schwere der Begleiterscheinungen und reduzieren die Gefahr von Spätschäden bei Langzeittherapie. Durch überzeugende Ergebnisse in der Rückfallverhütung und durch ihre kontrollierte, sichere Anwendbarkeit sind sie den oralen, kurz wirkenden Neuroleptika so überlegen, daß sie

trotz eingeschränkter Steuerbarkeit auch schon in akuten Manifestationen eingesetzt werden. Die ökonomischen Vorteile verringerter und kürzerer stationärer Aufenthalte tragen dazu bei, daß die Palette verfügbarer Depot-Präparate auf der Grundlage bereits bestehender Neuroleptika ständig weiter ausgedehnt wird.

In der vorliegenden Studie sollte ein neues Depot-Neuroleptikum aus der Butyrophenonreihe, Bromperidol-Decanoat, klinisch erprobt werden, mit dem Ziel, seine Eignung zur Behandlung akuter psychotischer Syndromatik zu untersuchen, adäquate Depotinjektionsdosen anhand der vorangehenden oralen Bromperidol-Tagesdosen zu finden und das Auftreten extrapyramidalmotorischer Begleiterscheinungen zu kontrollieren.

An 18 mit akuter psychotischer Symptomatik stationär aufgenommenen Patienten wurden während eines sechs-monatigen Untersuchungszeitraumes Dosierung, Wirkspektrum und Begleiterscheinungen aufgezeichnet. Einer einwöchigen initialen Behandlung mit der oralen Applikationsform folgten sieben Depot-Injektionen Bromperidol-Decanoat von jeweils vierwöchiger Wirkdauer als Basistherapie, im Bedarfsfall begleitet von zusätzlicher oraler Medikation. Zur adäquaten Versorgung während eines Injektionsintervalls reichte bei 83 % der Patienten als Depot-Dosis die zwölffache Menge der vorhergehenden oralen Tagesdosis aus. Schon innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn lösten sich die Spitzen halluzinatorisch-desintegrativer, katatoner und somatisch-depressiver Spannungszustände, baute sich während der Wirkung der ersten Injektion das dynamische Umfeld des Wahns mit seinen paranoiden Umdeutungen und formalen Denkstörungen zunehmend ab, bis zuletzt nach sechs Monaten auch die somatisch-organischen Störungen zur Ruhe kamen.
Begleiterscheinungen extrapyramidaler Art traten am stärksten nach sieben Tagen auf, waren im allgemeinen bestimmt durch milden Rigor und Tremor, mit Antiparkinsonika leicht

zu beherrschen, und erzwangen niemals einen Therapieabbruch. Ein Drittel der Patienten blieb ohne störende Nebenerscheinungen. Im Rahmen der neuroendokrinologischen Veränderungen bewegten sich die Prolaktinspiegel in der ersten Woche deutlich nach oben, um fünf Wochen später zum Normgrenzbereich zurückzukehren. In den klinischen Elektroencephalogrammen konnten bei einem Drittel der Patienten als abnorm beurteilte Veränderungen abgeleitet werden.
Eindeutige Abhängigkeiten zwischen Bromperidol Blutspiegeln und Dosierungen traten vor allem im ersten Behandlungsmonat auf, unter Injektionstherapie zeigten sich dagegen keine so deutlichen Beziehungen mehr. In der Bewertung der Vielzahl psychopathologischer und klinischer Beobachtungspunkte erwies sich Bromperidol-Decanoat als Basistherapie in Verbindung mit dem entsprechenden oralen Bromperidol als sicher und flexibel steuerbares Instrument in der Beherrschung akuter Syndromatik bei schnellem Wirkungseintritt und geringer Inzidenz und Schwere von Begleiterscheinungen extrapyramidaler und vegetativer Art. Hohe biologische Verfügbarkeit im ZNS bei niedriger Dosierung unter parenteraler Erhaltungstherapie, gering dämpfende Eigenschaften und ein Applikationsintervall von vier Wochen lassen es besonders für die Rezidivprophylaxe und emotionale Fitnessoptimierung ambulanter, berufstätiger Patienten geeignet erscheinen.

ANHANG

I. ORIGINALDATEN

Originaldaten Injektionsmengen

Tag	Jüngere Pat. (20 - 31 J.) n = 11	ältere Pat. (40 - 47 J) n = 7	
8	152,2 ± 50,5	160,0 ± 41,8	
35	171,4 ± 63,6	158,3 ± 14,4	
64	145,8 ± 40,0	100	
92	116,6 ± 62,5	100	
120	105,0 ± 62,2	100	nur 1 Pat.
150	68,7 ± 32,4	100	
175	80,0 ± 48,4	50	

Originaldaten Injektionsmengen

Tag	weibl. Pat. N = 9	männl. n = 9
8	136,1 ± 45,2	177,7 ± 36,3
35	145,0 ± 57	183,3 ± 40,0
64	133,3 ± 28,8	135 ± 48,7
92	150 ± 0	110 ± 67,5
120	150 ± 0	81,2 ± 55,4
150	125,0 ± 25,0	68,7 ± 37,5
175	100	50,0 ± 35,3

AMP Apathisches Syndrom (Varianzanalyse für wiederholte Messungen)

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	2,47	2,96	
7	17	2,64	2,82	n.s.
35	13	1,92	2,69	n.s.
175	6	1,16	1,47	n.s.

AMP Halluzinatorisch-desintegratives S. ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	3,76	5,43	
7	17	2,17	3,74	$p \leq 0{,}005$
35	13	1,0	1,35	$p \leq 0{,}02$
175	6	0,33	0,81	$p \leq 0{,}03$

AMP Hostilitäts S. ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	4,7	4,38	
7	17	3,17	3,35	$p \leq 0{,}02$
35	13	1,46	2,14	$p \leq 0{,}0001$
175	6	0,33	0,81	$p \leq 0{,}005$

AMP Psychoorganisches Syndrom ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	1,17	1,61	
7	17	2,11	2,14	n.s.
35	13	1,61	2,02	n.s.
175	6	0,5	1,22	n.s.

AMP Vegetatives Syndrom ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	0,29	0,58	
7	17	0,7	1,1	n.s.
35	13	0,92	1,32	n.s.
175	6	1,5	2,73	n.s.

AMP Neurologisches Syndrom ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	0,0	0,0	
7	17	1,17	1,62	$p \leq 0{,}005$
35	13	0,92	1,18	n.s.
175	6	1,16	2,4	n.s.

AMP Manisches Syndrom — ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	4,41	5,12	
7	17	2,94	3,09	n.s.
35	13	1,76	2,38	$p \leq 0,01$
175	6	0,33	0,51	n.s.

AMP Som. depr. Syndrom — ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	3,17	2,92	
7	17	1,11	1,21	$p \leq 0,01$
35	13	0,38	0,65	$p \leq 0,0001$
175	6	0,83	0,98	n.s.

AMP Paranoides Syndrom — ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	8,94	6,06	
7	17	7,11	4,28	n.s.
35	13	2,9	2,53	$p \leq 0,0001$
175	6	0,33	0,81	$p \leq 0,0001$

AMP Katatones Syndrom — ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	3,88	3,35	
7	17	1,82	1,46	$p \leq 0,005$
35	13	1,07	1,44	$p \leq 0,0001$
175	6	0,5	0,83	$p \leq 0,0001$

AMP Geh. depr. Syndrom — ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	1,23	2,04	
7	17	1,47	1,41	n.s.
35	13	0,84	0,98	n.s.
175	6	0,66	1,21	n.s.

AMP Hypochond. Syndrom — ANOVA

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	1,0	1,32	
7	17	1,05	1,14	n.s.
35	13	0,69	1,03	n.s.
175	6	0,66	1,03	$p \leq 0,005$

BPRS SUM (Wilcoxon's matched pair signed rank test)

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	52,06	11,82	
4	17	45,88	8,4	n.s.
7	17	41,88	7,57	$2\alpha \leq 0,01$
35	15	33,06	7,86	$2\alpha \leq 0,01$
175	6	26,83	7,11	$2\alpha \leq 0,01$

BPRS THOT (Wilcoxon-Test)

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /	Tag 35 /
0	17	12,93	4,06		
4	17	11,41	3,77	$2\alpha \leq 0,05$	
7	17	10,58	2,73	$2\alpha \leq 0,02$	
35	15	7,55	2,09	$2\alpha \leq 0,01$	
175	6	5,83	1,72	0,01	2 = 0,01

BPRS ACTV (Wilcoxon-Test)

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /	Tag 14 /
0	17	8,33	5,2		
4	17	7,47	3,85	n.s.	
7	17	6,29	2,6	$2\alpha \leq 0,05$	
35	15	4,93	3,32	$2\alpha \leq 0,01$	
175	6	4,16	2,4	$2\alpha \leq 0,01$	
14	14	4,52	2,12		
28	14	5,73	2,54		2 = 0,02

BPRS HOST (Wilcoxon-Test)

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	7,06	4,89	
4	17	7,41	4,3	n.s.
7	17	6,47	3,48	n.s.
35	15	4,53	2,26	n.s.
175	6	3,33	0,81	n.s.

BPRS ANDP (Wilcoxon-Test)

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	10,2	4,05	
4	17	8,76	3,31	n.s.
7	17	8,35	3,23	n.s.
35	15	6,33	1,83	$2\alpha \leq 0,05$
175	6	6,5	2,34	n.s.

BPRS ANER (Wilcoxon-Test)

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	17	12,93	4,02	
4	17	10,94	4,6	n.s.
7	17	10,2	3,96	$2\alpha \leq 0,01$
35	15	9,4	3,64	$2\alpha \leq 0,01$
175	6	7,33	2,33	n.s.

Webster Skala (Scores) Wilcoxon-Test

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /	Tag 2 /
0	16	0,86	1,3		
2	16	1,64	3,1		
4	16	1,86	3,5		
7	16	3,18	3,6	$2\alpha \leq 0,01$	$2\alpha \leq 0,01$
14	16	3,37	3,0	$2\alpha \leq 0,01$	$2\alpha \leq 0,02$
21	16	3,25	2,9	$2\alpha \leq 0,01$	$2\alpha \leq 0,1$
28	13	3,15	3,18	$2\alpha \leq 0,01$	
35	11	3,09	3,3	$2\alpha \leq 0,01$	
64	11	2,09	2,8	$2\alpha \leq 0,05$	
92	7	2,71	3,5		
120	6	2,5	3,0		
150	5	2,0	2,7		
175	6	1,5	1,8		

Simpson-Skala (Scores) Wilcoxon-Test

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /	Tag 2 /
0	16	1,2	2,1		
2	16	2,28	3,4	$2\alpha \leq 0,01$	
4	16	2,86	4,7	$2\alpha \leq 0,01$	$2\alpha \leq 0,01$
7	16	3,81	4,34	$2\alpha \leq 0,02$	$2\alpha \leq 0,05$
14	16	3,87	3,9	$2\alpha \leq 0,05$	
21	16	3,65	3,4	$2\alpha \leq 0,05$	
28	13	3,76	3,7	$2\alpha \leq 0,05$	
35	11	4,18	4,02	$2\alpha \leq 0,02$	
64	11	2,27	3,13	$2\alpha \leq 0,05$	
92	7	3,35	4,6		
120	6	3,58	4,3		
150	5	2,9	3,1		
175	6	3,5	3,7		

Originaldaten Webster Skala

	♀ Patienten		♂ Patienten		≤ 31 Jahre		≥ 40 J.	
Tag	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$
0	7	0,7	8	1	10	0,8	5	1
2	7	2,2	7	1	9	2	5	1
4	8	2,2	7	1,4	9	2,4	6	1
7	9	3,8	7	2,2	10	3,7	6	2,3
14	9	3,8	7	2,7	10	4,1	6	2,1
21	9	3,3	4	3,1	10	3,9	6	2,1
28	9	2,5	3	5	9	4,0	4	1,2
35	8	1,8	4	6,3	8	3,6	3	1,6
64	7	1,5	4	3	7	3	4	0,5
92	3	2,6	4	2,7	6	3,1	1	0
120	2	2,5	4	2,5	5	2,8	1	0
150	1	0	4	2,5	4	2,5	1	0
175	2	2,5	4	1	5	1,8	1	0

Originaldaten Simpson-Skala

	♀ Patienten		♂ Patienten		≤ 31 Jahre		≥ 40 J.	
Tag	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$
0	7	1	8	1,3	10	0,9	5	1,8
2	7	3,1	7	1,4	9	2,4	5	2
4	8	3,7	7	1,8	9	3,3	6	2,1
7	9	4,7	6	3	10	3,8	6	3,8
14	9	4,3	7	3,2	10	4,0	6	3,6
21	9	3,6	7	3,5	10	3,5	6	3,8
28	9	3	4	5,5	9	4	4	3,2
35	8	3,1	3	7	8	3,8	3	3
64	7	1,7	4	3	7	3	4	1
92	3	4	4	2,8	6	3,9	1	0
120	2	5	4	2,8	4	5,1	1	1
150	1	1	4	3,3	4	3,3	1	1
175	2	6	4	2,2	5	4,2	1	-

Prolaktinwerte bei weiblichen Patienten ng/ml

Tag	n	$\bar{x}$	s	0/7	7/35
0	9	55,41	25,12	$2\alpha \leq 0,1$	$2\alpha \leq 0,02$
7	9	93,15	41,23		
35	9	48,66	28,63	(Wilcoxon's matched	
64	3	25,91	7,33	pair signed rank test)	
92	2	26,7	12,02		
120	1	26,8			
150	1	37			
175	1	19,5			

Prolaktinwerte bei männlichen Patienten ng/ml

Tag	n	$\bar{x}$	s	keine Signifikanzen
0	9	29,4	15,13	
7	9	42,68	20,39	
35	7	31,60	19,47	
64	4	24,77	11,15	
92	2	20,81	7,22	
120	2	18,13	7,24	
150	2	18,05	7,51	
175	2	13,25	2,4	

Herzfrequenz im Sitzen Wilcoxons gepaarter Rangtest

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	13	84,3	13,53	
35	13	79	9,94	n.s.
175	4	88,5	18,2	n.s.

Blutdruck im Sitzen syst. Wilcoxons gepaarter Rangtest

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	13	118,4	13,9	
35	13	118,4	12,1	n.s.
175	4	113,7	4,1	n.s.

Blutdruck im Sitzen diast. Wilcoxon-Test

Tag	n	$\bar{x}$	s	Tag 0 /
0	13	78,0	13,3	
35	13	77,3	9,9	n.s.
175	4	86,2	6,4	n.s.

Originaldaten Pharmako-EEG n = 4

Absolute Leistung, central

δ-Bereich 0,50 - 3,50 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	2,25	0,83
35	2,45	1,3
175	1,99	1,25

ϑ-Bereich 3,50 - 7,50 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	1,2	0,19
35	1,51	1,24
175	1,47	0,69

α-Bereich 7,50 - 12,50 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	3,37	1,61
35	2,12	1,29
175	2,58	1,49

β-Bereich 12,50 - 32 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	1,58	0,76
35	1,2	1,0
175	0,73	0,41

Absolute Leistung, occipital

δ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	2,75	1,33
35	2,14	1,19
175	2,31	1,4

ϑ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	0,92	0,28
35	1,1	0,84
175	1,1	0,67

α-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	4,0	2,6
35	3,17	1,46
175	2,86	1,38

β-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	1,69	0,71
35	1,01	0,67
175	0,66	0,45

Relative Leistung, central

δ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	27,57	4,65
35	30,53	5,07
175	26,3	8,24

ϑ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	13,82	2,49
35	18,84	8,26
175	19,62	5,59

α-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	35,54	10,02
35	28,23	9,87
175	33,68	7,1

β-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	16,91	6,15
35	15,48	10,0
175	10,79	5,1

Relative Leistung, occipital

δ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	27,93	1,9
35	25,71	7,28
175	28,17	5,3

ϑ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	10,2	2,04
35	13,17	7,13
175	14,30	2,27

α-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	35,46	11,27
35	39,67	12,14
175	39,73	5,53

β-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	19,6	9,12
35	15,3	10,91
175	8,58	1,92

Originaldaten Pharmako-EEG n = 4

Gesamte Leistung, central Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	9,24	3,2
35	8,39	3,04
175	7,44	3,24

Gesamte Leistung, occipital Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	10,07	5,1
35	8,08	2,96
175	7,66	4,21

Ausprägungsquotient, central

Tag	$\bar{x}$	s
0	0,452	0,23
35	0,857	0,84
175	0,616	0,25

Ausprägungsquotient, occipital

Tag	$\bar{x}$	s
0	0,353	0,2
35	0,411	0,4
175	0,366	0,07

Dominierende Frequenz, central

δ-Bereich 0,50 - 3,50 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	0,562	0,1
35	1,0	0,62
175	0,65	0,2

ϑ-Bereich 3,50 - 7,50 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	6,68	1,84
35	6,91	1,04
175	7,05	0,94

α-Bereich 7,50 - 12,50 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	9,31	0,56
35	9,08	0,68
175	9,15	0,6

β-Bereich 12,50 - 32 Hz

Tag	$\bar{x}$	s
0	16,18	2,99
35	19,58	6,76
175	14,71	3,66

Dominierende Frequenz, occip.

δ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	0,666	0,23
35	0,781	0,56
175	0,75	0,2

ϑ-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	5,33	1,78
35	5,93	1,43
175	6,75	1,37

α-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	10,16	0,31
35	9,37	0,59
175	9,25	0,65

β-Bereich

Tag	$\bar{x}$	s
0	15,58	3,16
35	20,03	7,03
175	16,8	2,21

Plasmaspiegel des Bromperidol Originaldaten ng/ml

Weibliche Patienten

Tag	n	$\bar{x}$	s	ng/ml
0	5	3,16	3,89	
2	1	15,3		
4	6	5,24	1,42	
7	9	9,34	6,02	
14	8	4,44	3,17	
21	9	6,14	3,46	
28	8	7,68	6,81	
35	8	4,97	3,2	
42	2	4,44	2,57	
64	3	3,62	0,83	
92	2	3,68	0,03	
120	1	4,17	-	
150	1	5,62	-	
175	1	4,63	-	

Männliche Patienten

Tag	n	$\bar{x}$	s	ng/m
0	3	2,62	1,79	
2	1	12,8		
4	7	6,33	4,85	
7	8	11,07	7,53	
14	9	8,02	4,99	
21	8	6,53	3,69	
28	6	4,8	2,52	
35	6	4,15	1,69	
42	3	9,84	6,57	
64	3	4,36	1,86	
92	4	4,46	1,85	
120	3	6,92	3,66	
150	3	5,18	2,31	
175	4	3,84	1,26	

Jüngere Pat. ≤ 31 J.

Tag	n	$\bar{x}$	s
0	6	5,23	6,57
2	2	14,05	1,21
4	7	6,75	4,70
7	11	12,59	7,37
14	10	7,77	4,95
21	11	6,98	3,40
28	8	8,35	6,61
35	9	5,21	2,91
42	4	7,85	6,66
64	3	5,38	0,47
92	4	4,88	1,38
120	3	7,47	3,03
150	3	6,05	1,75
175	4	4,16	1,26

Ältere Pat. ab 40 J.

Tag	n	$\bar{x}$	s	ng/
0	3	3,36	2,26	
2	1	12,8	-	
4	6	4,77	1,50	
7	7	5,85	1,37	
14	7	4,29	3,03	
21	6	5,12	3,56	
28	5	4,13	1,96	
35	5	3,55	1,81	
42	1	7,02	-	
64	3	2,60	0,60	
92	2	2,84	0,81	
120	1	2,25	-	
150	1	3,0		
175	1	3,36		

Mittelwerte aller Patienten

Tag	n	$\bar{x}$	s	ng/ml
0	9	4,61	5,59	
2	2	14,05	1,25	
4	13	5,84	3,73	
7	18	9,97	6,69	
14	17	6,34	4,59	
21	18	5,73	3,48	
28	13	6,72	5,70	
35	14	4,62	2,69	
42	7	7,68	5,96	
64	6	4,46	1,8	
92	6	4,20	1,56	
120	4	6,23	3,39	
150	4	5,29	2,01	
175	5	4,0	1,17	
200	2	3,40	0,76	

I KASUISTIKEN

Nr. 1 H. B. weibl. 22 J, ICD Nr. 295,1

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, Orientierung zeitlich und örtlich ungestört, zum Datum ungenau
Konzentration vermindert
Psychomotorisch fällt unruhiges Spielen der Hände auf. Formal ist das Denken ausschließlich bezogen auf die Inhalte der jetzigen Symptomatik, die sich oft mitten im Satz nach vorne drängen, wenn ein anderes Thema angesprochen war. Hat sie die Gelegenheit frei zu erzählen, wird Logorrhoe und diskrete Inkohärenz offenbar. Inhaltlich finden sich Beeinflussungsideen und Körperhalluzinationen, getragen von einer alles umfassenden Wahnstimmung religiöser Tönung. Deutliche Ich-Störung mit Depersonalisationserlebnissen und Fremdbeeinflussungsgefühlen ("mein Ich fehlt, meine Seele ist weg").
In der affektiven Begleitung ihrer Erzählungen wechselt sie übergangslos von flach heiterer zu ängstlich gequälter Stimmung. Der Antrieb ist insgesamt seit längerer Zeit vermindert. Als Auslöser der akuten Symptomatik ist ein LSD-Trip an Silvester anzunehmen.
4 Tage unbehandelt verschlechtert sich das Befinden der Pat. wieder, sie ängstigt sich sehr in einer zunehmenden Wahnstimmung und berichtet von quälenden Fremdbeeinflussungserlebnissen. Nach 8 Tagen Medikation mit Haldol 10 mg p.o./d entstehen Blickkrämpfe im Sinne einer Frühdyskinesie, die sich mit 1/2 Amp. Akineton i.v. rasch bessern. Psychopathologisch dauern die ausgeprägten Ich-Störungen an, plötzlich auftretende Angstzustände klingen in kurzer Zeit ab.

4.3. Beginn des Programms

Tag 0 - 3	15 mg BP p.o./d Akineton 8 mg p.o./d
4	vermehrt Angstgefühle bei fortdauernden Ich-Störungen, deshalb
4 - 7	30 mg BP p.o./d
8	150 mg BP-Dec. i.m. In den letzten Tagen keine wesentliche Besserung, wiederkehrende plötzliche Angstzustände mit innerer Spannung, deshalb einmalig 8 mg BP p.o.
11 - 64	8 mg Akineton p.o./d
12	gegen Abend vermehrt Angst und innere Unruhe, auf Valium 5 mg p.o. nur kurzfristige Besserung, nach 10 mg BP p.o. deutliche Beruhigung. Die Ich-Störung bleibt.
13	4 mg BP p.o. nach erneutem Angstzustand mit Ziehen in den Beinen. Darauf prompte Besserung
17	vormittags sehr gespannt, nach 5 mg BP p.o. Blickkrampf, der sich auf Akineton rasch bessert. 2 Stunden später wird die Pat. wieder unruhig, sie schläft dann nach 5 mg Valium ein.

18	12 mg BP p.o. Erstmals fühlt sich die Pat. besser.
19 - 22	5 mg BP p.o./d Das Befinden schwankt zwischen Angst und Ausgeglichenheit.
23	10 mg PB p.o., da sich die Pat. leer und zunehmend unruhiger fühlt.
33	Pat. wirkt deutlich gelöster und fröhlicher, fühlt sich subjektiv von Tag zu Tag besser, keine Fremdbeeinflussungsgefühle, aber das "Ich" sei noch nicht wieder da.
35	150 mg BP-Dec. i.m.
40	Besserung hält an, die Distanzierung von den religiösen Ideen ist noch nicht vollständig.
47	Vorstellung bei einer Psychotherapeutin. Nach dem Gespräch entstehen wieder Angstgefühle.
52 - 64	5 - 10 mg PB p.o. nach Bedarf /d
64	150 mg BP-Dec. i.m. Die Pat. distanziert sich nun vollständig von den Vorstellungen der akuten Symptomatik. Die "Ich"-Gefühle fehlen aber noch. Kein Akineton Beschäftigungstherapie 1 1/2 Stunden täglich
79	Entlassung Es kam zu keinem vollständigen Verschwinden der Symptomatik. Ich-Störungen, Mängel in der Belastbarkeit gegenüber Leistungsanforderungen und Affektstörungen im Sinne von Parathymie dauern an. Hervorzuheben ist die stereotype Formal: "mir geht es gut, nur meine Gefühle sind noch nicht richtig da", die in heiterer Stimmung bei verschiedenen Gelegenheiten geäußert wird.
92	150 mg BP-Dec. i.m.; Akineton 8 mg p.o./d
103	eine okulogyre Krise
120	150 mg BP-Dec. i.m., der Defekt im affektiven Bereich hält an, Pat. fühlt sich sonst ausgeglichen. Akineton 2 mg p.o./d nur bei Bedarf
128	weitere okulogyre Krisen in den letzten Tagen
150	100 mg BP-Dec. i.m. Jetzt 3 - 4 okulog. Krisen / Woche, Akineton 2 mg p.o.
175	100 mg BP-Dec. i.m., 4 mg Akineton p.o./d Pat. klagt über Abwesenheit der Gefühle und über Schlafstörungen. Sie führt in Gedanken Selbstgespräche, die Stunden anhalten können. Ihr Gesicht ist in der Mimik sehr viel modulationsfähiger und situationsadäquater bewegt. Die affektive Schwingungsfähigkeit bleibt eingeschränkt. Ende des Programms.
	Weiterer Verlauf
200	100 mg BP-Dec. i.m.
230	50 mg Haloperidol-Decanoat i.m. Die Pat. beginnt zu arbeiten
260	50 mg Hal.-Dec. i.m. Zunahme der okulogyren Krisen deshalb Umstellung auf Fluphenazin-Decanoat.

Nr. 2 I.B. weibl. 41 J. ICD Nr. 295,7

Aufnahmebefund:

Die Pat. ist bewußtseinsklar und voll orientiert, Kontakt ist schwer herzustellen, da psychotisches Erleben mit fraglichen akustischen Halluzinationen sie stark im Affekt schwanken lassen. Ängstlichkeit, Unruhe und düsteres Schweigen wechseln mit freundlich heiterer Zuwendung. Der formale Gedankengang ist zerfahren, inhaltlich werden Beeinträchtigungs- und Verfolgungsideen deutlich. Nicht akut suizidal.

10.3 Beginn des Programms

Tag	0 - 2	10 mg BP p.o./d Die Pat. ist negativistisch, kein Kontakt möglich, sie verläßt die Station,
	3	wird später, im Nachthemd herumirrend, gefunden.
	3 - 8	20 mg BP p.o./d
	8	200 mg BP-Dec. i.m. im Denken jetzt geordneter, inhaltliche Störungen bleiben. Kontakt jetzt möglich.
	17	Formale Denkstörungen ganz verschwunden, produktive Wahninhalte fraglich, deshalb
	20 - 23	5 mg BP p.o./d zusätzlich
	24	Pat. wirkt distanzlos und verhält sich feindselig
	24 - 42	7 mg BP p.o./d
	30	Die affektive Dynamik der paranoiden Inhalte hat deutlich abgenommen.
	34	Wahninhalte sind verschwunden, der Affekt adäquat
	43	175 mg BP-Dec. i.m.
		Entlassung
		Ende des Programms
		Pat. fühlt sich wohl, hat zwar noch Schlafstörungen, meint aber, auf weitere Medikation verzichten zu können.

9 Monate später erneute stat. Aufnahme mit hypomanem Zustandsbild. Therapie: Haldol, geplante Umstellung auf Lithium aufgrund der Häufigkeit der psychotischen Phasen.

Nr. 4 A.I. weibl. 25 J. ICD Nr. 295,5 + 317,0

Aufnahmebefund:

Orientiert und bewußtseinsklar,
Kontakt läßt sich nur schwer herstellen, Antriebssteigerung, mot. unruhig. Im Denken formal zerfahren und inhaltlich vage Verfolgungs- und Beziehungsideen, keine Halluzinationen, meist flach euphorischer, läppischer Affekt. Ihre Intelligenz erscheint unterdurchschnittlich.
Seit einigen Tagen Schlaflosigkeit.

11.3. Beginn des Programms

Tag		
	0 - 3	10 mg BP p.o.
	2	Im Denken geordneter, im Affekt adäquater, fühlt sich müde.
	3	Müdigkeit läßt nach, innerlich unruhig, beginnende Akathisie, deshalb Reduktion auf
	4 - 12	4 mg BP p.o./d, Akineton 4 mg p.o./d
	5	Innere Unruhe hält an, leichter Rigor, keine Schlafstörungen.
	6	Starke extrapyramidalmotorische Begleiterscheinungen mit Rigor, Maskengesicht. Immer noch innere Unruhe. Reduktion auf 5 mg BP p.o./d
	8	75 mg BP-Dec. i.m. EPMS schwächer
	13 - 29	8 mg Akineton p.o./d
	16	Die EPMS sind verschwunden. Die Pat. ist geordnet und nicht mehr unruhig, es bleiben leichte Affektlabilitäten. Akineton weiterhin.
	30	Entlassung
	35	50 mg BP-Dec. i.m. Ende des Programms Die Pat. wünscht keine weitere Medikation mehr.

Nr. 5 G.M. weibl. 47 J. ICD Nr. 295,6

Aufnahmebefund:

Bewußtsein, Orientierung und Psychomotorik unauffällig. Im formalen Denken imponiert Vorbeireden und Zerfahrenheit. Inhaltliche Denkstörungen werden durch Dissimulieren verdeckt, Paranoide Wahneinfälle klingen aber immer wieder durch. Im Affekt flach euphorisch, z. T. inadäquat. Keine Ich- oder Persönlichkeitsstörungen.

12.3 Beginn des Programms

Tag 5	Pat. fühlt sich gut und verneint Halluzinationen oder wahnhafte Denkstörungen.
0 - 7	10 mg BP p.o./d
8	100 mg BP-Dek. i.m.
15 - 20	Pat. wieder zerfahren, 5 mg p.o./d zusätzlich
21 - 26	3 mg p.o./d
25 - 32	Pat. fühlt sich müde und wirkt sehr gespannt und steif im Sinne eines Parkinsonoids. 4 mg Akineton p.o./d
27	Pat. fühlt sich gut, ist im Denken jetzt geordnet, BP oral wird abgesetzt
34	Entlassung
35	Ende des Programms. Pat. erscheint nicht zum Wiedervorstellungstermin und lehnt weitere Behandlung ab, da es ihr wieder so gut gehe, daß sie ihr normales Leben wiederaufnehmen könne.

Nr. 6 H.J. weibl. 43 J. ICD Nr. 297,O

Aufnahmebefund:

Zur bewußtseinsklaren und voll orientierten Patientin läßt sich gut Kontakt herstellen, wobei sich in der Psychomotorik und im formalen Denken keine Störung erkennen läßt.
Im Vordergrund steht ein systematisierter Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn mit Wahnwahrnehmungen und Beziehungsideen. Ihr Affekt ist von der starken Wahndynamik bestimmt.

19.3 Beginn des Programms

Tag	O - 7	10 mg BP p.o./d
	4	Pat. möchte bald entlassen werden, da sie sich sehr wohl fühlt, keine Korrektur der Wahnideen.
	7	Beginnende Distanzierung
	8	150 mg BP-Dec. i.m.
	23	Entlassung. Die paranoiden Wahninhalte werden von der Pat. nicht korrigiert, die Wahndynamik ließ aber deutlich nach.
	35	150 mg BP-Dec. i.m. Die Pat. ist zufrieden darüber, daß das Medikament sie nicht müde macht.
	68	100 mg BP-Dec. i.m. subjektives Wohlbefinden. Ende des Programms.

Kommt nach 4 Wochen wieder und klagt über mangelnden Schwung und Unternehmungsgeist. Beginnende Korrektur der paranoiden Inhalte. Sie lehnt weitere Injektionen ab, da sie 3 kg Gewicht zugenommen hätte. Kein Parkinsonoid. Zum neuen Termin erscheint die Pat. nicht.
10 Monate später wird sie von ihrem Nervenarzt mit 100 mg Haloperidol-Dec. i.m. behandelt.

Nr. 7 N.G. männl. 20 J. ICD Nr. 295,3

Aufnahmebefund:

Voll bewußt und orientiert,
psychomotorisch sehr unruhig, gespannt, nestelt ständig ungeschickt an den Kleidern und eigenen Fingern herum (Dysdiadochokinesen).
Der Pat. wirkt ängstlich und ratlos, im formalen Denken gesperrt mit Gedankenabreißen. Inhaltliche Denkstörungen im Sinne von Beziehungs- und Verfolgungsideen werden nicht angegeben, der Pat. ist aber sichtlich nach innen abgelenkt fraglich halluzinierend. Im Affekt ist er schwer auslenkbar, verkrampft und mißtrauisch. Völliges Fehlen von Krankheitseinsicht, er drängt auf Entlassung.

2.9. Beginn des Programms

Tag 0 - 2	10 mg BP p.o./d
1	In der Nacht auftretende Zungen-Schlund Dyskinesien und Torti-collis Symptomatik. 8 mg p.o. + 2 Amp. i.m. Akineton
2	Wieder opisthotonusartige Haltung, starke Gespanntheit, zwischen fraglich katatoner Haltung und Frühdyskinesien ist schwer zu entscheiden. 4 mg Akineton p.o.
3 - 7	30 mg BP p.o./d
3 - 40	8 mg Akineton p.o./d
8	250 mg BP-Dec. i.m. Beginnendes Parkinsonoid.
15	Keinerlei produktive Symptomatik mehr, Verlangsamung und Affektstarre halten an, in immer gleichen Worten drängt er auf Entlassung.
23	Weiterhin starke Verlangsamung, Affektstarre und motorische Hemmung (Zahnradphänomen Tag 28 - 64) zusammen mit einem starren Blick. Neuroleptisch bedingte Begleiterscheinungen sind von einem Defektzustand zum jetzigen Zeitpunkt nur schwer abzugrenzen. Es ergeben sich keine Anzeichen für erneute produktive Symptome, die Gespräche verlaufen geordnet, wenn auch inhaltlich sehr karg. Er spricht von sich aus nur seine Entlassung an. Beginn der Arbeitstherapie.
30	In der Arbeitstherapie erlebt der Pat. die Steifheit der Hand- und Ellenbogengelenke als besonders lästig. Er fühlt sich schnell müde.
35	250 mg BP-Dec. i.m.
40	Entlassung. Der Zustand des Pat. hat sich nicht geändert: Motorische Verlangsamung, starre Mimik und Gestik, schwerfälliges Denken, dazu Anzeichen eines neuroleptisch bedingten Parkinsonoids; Angst und Ratlosigkeit der akuten Symptomatik sind überwiegend verschwunden, in manchen Situationen fällt sein mißtrauisch-fragender Blick auf. 8 mg Akineton p.o./d

64	150 mg BP-Dec. i.m. Akineton weiter Deutliches Parkinsonoid. Die Steifheit aller Gelenke der oberen Extremitäten behindert ihn sehr bei seiner tägl. etwa 1-stündigen Arbeit in einer Kfz-Werkstatt. Danach fühlt er sich erschöpft und schläft einige Zeit. Affektiv dauert die geringe Auslenkbarkeit an. Im Gespräch wiederholt er mehrmals die gleiche Frage, wann er wieder voll arbeiten könne. 8 mg Akineton p.o./d
78	Steifigkeit hält an, arbeitet jetzt 2 Stunden täglich.
92	100 mg BP-Dec. i.m. Deutliches Parkinsonoid, Steifheit der Hände geht zurück, Affekt jetzt lockerer, er leidet noch immer gleich unter einer behinderten Feinmotorik der Finger, wird darüber zunehmend ärgerlich und möchte keine Injektion mehr. Akineton 8 mg p.o./d
120	50 mg BP-Dec. i.m. Parkinsonoid geht zurück, Steifheit klingt ab. Mäßiger Tremor der rechten Hand, arbeitet 2 - 3 Stunden und schläft viel, wirkt im Affekt ratlos.
134	Heute im Gesicht viel lebhafter, die Defektbildung in Antrieb und affektiver Schwingungsfähigkeit wird jetzt deutlich. Verschwommener Gedankengang.
150	50 mg BP-Dec. i.m. Pat. kommt frischer und lebendiger zur Vorstellung und lächelt oft. Er arbeitet jetzt ca. 4 Stunden täglich, schläft nicht mehr so viel, fühlt sich viel wacher. Fingerfeinmotorik sichtlich verbessert aber subjektiv noch stark eingeschränkt. Rechtsbetonter Tremor, Dysdiadochokinese. Akineton 4 mg p.o./d, Akathisie nur noch selten abends.
165	Parkinsonoid verschwunden, diffizile Arbeiten machen noch Schwierigkeiten. Pat. fühlt sich wohl.
175	25 mg Haloperidol-Dekanoat i.m. Ende des Programms.
200	Arbeitet jetzt 4 - 5 Stunden täglich ohne Pause, nimmt seine sozialen Kontakte wieder auf. Es bleibt ein Antriebsdefizit bestehen.

Nr. 8 S.K. männl. 45 J. ICD Nr. 295,3

Aufnahmebefund:

Voll orientiert und bewußtseinsklar.
Antrieb und Psychomotorik ohne Störungen.
Ausgeprägte paranoide Wahninhalte im Sinne von Verfolgungs- und Beziehungsideen in einem systematisierten Wahngebäude. Im Zentrum steht der psychische Mord durch die Ehefrau, vor der er sich schützen muß. Das formale Denken erscheint ungestört, ebenso wie Gedächtnis und Auffassung.
Im Affekt wirkt der Pat. mißtrauisch, wenig umgänglich, er schildert seine Überzeugungen sehr sachlich und ruhig.

7.4. Beginn des Programms

Tag	0 - 7	10 mg BP p.o./d Bei weiterem Bestehenbleiben der Wahninhalte scheint ihre Wichtigkeit abzunehmen.
	8	150 mg BP-Dec. i.m.
	14	Weiterhin deutliche Distanzierung von den Wahninhalten.
	28	Das Wahnsystem besteht fort, zunehmende Distanzierung, parallel nachlassende Wahndynamik.
	31	150 mg BP-Dec. i.m. Entlassung.
	37	Ende des Programms. Der Pat. erscheint nicht zum neuen Termin, er wird wenige Tage später wegen akuter Exazerbation in eine andere Klinik aufgenommen.

Nr. 9 K.P. männl. 22 J. ICD Nr. 295,4

Aufnahmebefund:

Voll orientiert und bewußtseinsklar.
Formales Denken weitschweifig mit Zerfahrenheit in der Themenwahl. Inhaltlich Beziehungs- und Bedeutungsideen; Wahnstimmung mit Erleuchtungserlebnissen. Im Affekt gehoben, in der Mimik eher starr.

6.5. Beginn des Programms

Tag 0	10 mg BP p.o.
1 - 8	20 mg BP p.o./d
5	Denken wesentlich geordneter, Beziehungsideen halten weiter an.
9 - 12	15 mg BP p.o./d
12	Im Denken jetzt unauffällig und zunehmend distanziert. Motorisch: Zittern und leichte Ataxie, Affekt bleibt starr.
13	150 mg BP-Dec. i.m.
15 - 24	8 mg Akineton p.o./d
23	Entlassung
26	Wiederaufnahme - Pat. äußert wieder Beziehungsideen, Wahnwahrnehmungen, affektiv gedrückt, klagt über innere Unruhe.
29	200 mg BP-Dec. i.m.
29 - 49	zusätzlich 10 mg BP p.o./d
36	Entlassung
38	Deutlicher Tremor
49	Das paranoide Syndrom hat sich zurückgebildet, jetzt starke Müdigkeit, rechts- und beinbetonter Tremor, deshalb Reduktion der Zusatzmedikation.
50 - 55	4 mg BP p.o./d
63	75 mg BP-Dec. i.m. keine extrapyramidalmotorischen Störungen. Der Pat. zeigt sich völlig distanziert, insgesamt etwas verlangsamt, fühlt sich ausgeglichen und entspannt.
92	75 mg BP-Dec. i.m. Jetzt etwas müde, keine neue Wahndynamik, Schlaf und Appetit normal.
120	25 mg BP-Dec. i.m. keine psychopatholog. Verschlechterung, keine EPMS.
150	25 mg BP-Dec. i.m. Pat. hat sein Medizinstudium wieder aufgenommen, problemlos, psychopathologisch unauffällig.
175	25 mg BP-Dec. i.m. Pat. kommt im Studium gut zurecht, hat aber manchmal Konzentrationsstörungen. Kein EPMS.
	Ende des Programms.

Nr. 10 M.R. weibl. 28 J, ICD Nr. 298,3,4

Aufnahmebefund:

Bewußtsein eingeengt und verschoben, starre Haltung, lediglich grobe Orientierung.
Das Denken ist eingeengt, teils mit Vorbeireden, teils auch gesperrt, insgesamt im Denken und in der Auffassung verlangsamt, Konzentration und Merkfähigkeit sind gestört.
Inhaltlich paranoide Ideen, im Affekt ratlos, deprimiert und ängstlich, bei vorherrschender Wahnstimmung. Mutistische Veränderung des Antriebs, zusätzlich Zwangsimpulse und Zwangshandlungen.

31.3. Beginn des Programms

Tag		
	0 - 7	20 mg BP p.o./d
	1	Pat. ist jetzt genauer orientiert, wirkt geordneter, die Wahnstimmung dauert an, Pat. liegt tagsüber auf einer Polsterbank
	2	kurzzeitige Personenverkennung
	3	weitere Besserung
	7	Wahnstimmung und Wahnideen sind verschwunden, im Affekt modulationsfähig, zugewandt
	8	150 mg BP-Dec. i.m. Pat. fühlt sich gut.
	13	Pat. beim Stationsausflug guter Stimmung, hilfsbereit und aufgeschlossen.
	15	Affekt gut moduliert, Wahnstimmung vollständig verschwunden. Es imponiert noch eine Hypokinese mit geringem Rigor. Kein Akineton.
	21	Pat. hat sich zu Hause sehr wohl gefühlt und konnte den Belastungen bereits wieder standhalten.
	22	Entlassung.
		Ende des Programms.
		Eine weitere medikamentöse Therapie erscheint nicht mehr nötig. Es besteht ein depressiv-antriebsames Syndrom leichter Ausprägung fort, fraglich postremissives Erschöpfungssyndrom oder unerwünschte Medikationswirkung.

Nr. 11 S.H. männl. 47 J. ICD Nr. 295,3

Aufnahmebefund:

Voll bewußt und orientiert, psychomotorisch eher ruhig.
Konzentration und Gedächtnis ohne Störungen.
Das formale Denken ist durch perseverierendes Kreisen um die Wahnthematik, Rededrang und Ge-ankenabreißen gekennzeichnet.
Inhaltlich imponiert ein ausgeprägtes Wahnsystem mit Beziehungs-, Beeinträchtigungsideen und Pseudologie.
Dazu kommen noch akustische Halluzinationen.
Affektiv wirkt der Pat. starr und nur gering modulationsfähig. Keine Ich-Störungen.

1.4. Beginn des Programms

Tag 0 - 7	10 mg BP p.o.
5	Nachlassen der Wahndynamik, Pat. erscheint erschöpft, deprimiert, aber erleichtert.
8	150 mg BP-Dec. i.m. Beginn der Beschäftigungstherapie, Pat. fühlt sich innerlich ruhiger.
12	Auf Befragen zeigt sich, daß die paranoiden Gedanken weiter andauern.
20	Im Verhalten wirkt der Pat. unauffällig, das Wahnsystem bleibt aber weiter unverändert bestehen, Stimmen werden seltener.
35	150 mg BP-Dec. i.m. Pat. fühlte sich nach Besuch zu Hause durch sein paranoides Mißtrauen gegenüber seiner Familie sehr beeinträchtigt. Die Möglichkeit zu kreativem Tun in der BT nützt er eifrig aus, er hat Spaß dabei.
47	Pat. war 3 Tage zu Hause, er hatte keine akut wahnhaften Beeinträchtigungsideen mehr, und fühlte sich recht wohl.
50	Entlassung in subjektivem Wohlbefinden und Distanzierung von den paranoiden Wahninhalten. Pat. nimmt Akineton 2mg p.o. selbständig nach Bedarf.
64	100 mg BP-Dec. i.m. Seit der letzten Injektion keine akuten paranoiden oder halluzinatorischen Erlebnisse mehr. Pat. fühlt sich müde.
92	100 mg BP-Dec. i.m. Keine produktiven Erlebnisse. Er klagt über Müdigkeit untertags (postremissives Erschöpfungssyndrom). Abendliche Zungen-Dyskinesien und Steifheit in der Mundregion 2 - 4 mg Akineton p.o. bei Bedarf.
100	Arbeitsbeginn.
120	100 mg BP-Dec. i.m.
150	100 mg BP-Dec. i.m. nur noch gelegentlich Müdigkeit, seit 4 Wochen kein Akineton.
175	50 mg BP-Dec. i.m. Verschlechterung des Befunds: gedrückte Stimmung, schwankende Distanzierung von Wahninhalten mit neuerlicher Einbeziehung der

Ehefrau, hört gelegentlich Pfeiftöne, aber keine Stimmen, allgemeine Lustlosigkeit und erhöhtes Schlafbedürfnis, häufig occipitale Kopfschmerzen. Seit 5 Tagen tiefe Thrombophlebitis li. US.
Ende des Programms.

186 Gemäß dem Bericht des Hausarztes ist die Thrombophlebitis konservativ unter Kontrolle.
Pat. isoliere sich zunehmend von seiner Frau und höre weiter Pfeiftöne. Sein Nervenarzt stellt auf ein orales Präparat um.

Nr. 12 S.G. männl. 40 J. ICD Nr. 295,6

Aufnahmebefund:

Bewußtsein und Orientierung ungestört.
In der Psychomotorik deutlich gesteigert, bei auffälliger Beschränkung auf einige wenige Bewegungsabläufe, die einen kaum zu unterbrechenden Rededrang begleiten. Auffassung und Gedächtnis sind nicht zu prüfen, Konzentrationsfähigkeit gemindert. Formal erscheint das Denken beschleunigt, assoziativ gelockert, bisweilen inkohärent. Inhaltlich lassen sich Störungen im Sinne von Größenideen, fraglichen Schuldgedanken und ein Liebeswahn erkennen, die allein die Gesprächsthematik bilden. Neben akustischen Halluzinationen schildert er Erlebnisse von Gedankenausbreitung und paranoiden Umdeutungen. Vom Affekt her bietet sich ein flach-gehobenes, maniformes Bild mit plötzlichen kurzen Stimmungswechseln. Fremdanamnestisch ist wegen Verarmung der sozialen Beziehungen und Antriebsverlust von einem leichten Defekt auszugehen.

13.4. Beginn des Programms

Tag		
	0 - 2	10 mg BP p.o. Der Pat. ist sehr unruhig und umtriebig, halluziniert angeblich nicht mehr.
	3 - 7	20 mg BP p.o./d
	6 - 43	zusätzlich 50 mg Atosil /d abends
	8	250 mg BP-Dec. i.m. Pat. schläft besser, wirkt ruhiger, Akathisie.
	15	Redefluß etwas gemildert, Ideenproduktion unverändert.
	23	Gleiches Bild mit Agitiertheit und flach-gehobenem Affekt, deshalb
	23 - 24	7 mg BP p.o./d weiterhin unruhig, im Antrieb gesteigert, Logorrhoe, Denken inkohärent, fraglich wahnhaft.
		BP auf 10 mg p.o./d erhöht.
	32	Im Verhalten etwas ruhiger und angemessener, immer noch diskrete Beziehungsgedanken, bisweilen distanzlos. Affekt flach-euphorisch, Logorrhoe.
		Beginn der Arbeitstherapie.
	43	Die orale BP Medikation wird abgesetzt, da die Symptomatik nicht ausreichend gebessert erscheint. Umsetzung auf ein anderes Medikament.
		Ende des Programms.
		Daraufhin beruhigt sich die Psychomotorik und die psychotische Ideenproduktion.
	64	Entlassung.

Nr. 14 K.D. männl. 30 J. ICD Nr. 295,3

Aufnahmebefund:

Voll bewußt und orientiert. In der Psychomotorik verlangsamt, ebenso im Antrieb reduziert. Ein interpersonaler Kontakt ist wegen der Unsicherheit und Schwerfälligkeit des Pat. nur mühsam herzustellen, affektiv wirkt er aber ausgeglichen. Halluzinationen und Beziehungsideen paranoiden Charakters bestimmen den inhaltlichen Gedankengang. Ichstörungen liegen nicht vor. Suizidalität ist latent vorhanden.

13.4. Beginn des Programms

Tag 0 - 7	10 mg BP p.o./d
8	150 mg BP-Dec. i.m. weiterhin akustische Halluzinationen und paranoide Ideen. Der Pat. verbringt den ganzen Tag im Bett, sehr ängstlich.
21	Beginn der Arbeitstherapie.
25	Sichtbare Besserung, aktivere Teilnahme am Stationsleben, ohne affektive Dynamik dauern die Halluzinationen und paranoiden Ideen an.
35	150 mg BP-Dec. i.m. Ganztägige Teilnahme an der Arbeitstherapie.
37	Entlassung. Pat. wirkt jetzt gelockerter, nicht mehr ängstlich und depressiv. Antrieb weiterhin vermindert, außerdem in der Gefühlslage affektarm.
64	150 mg BP-Dec. i.m. Die Stimmung hat sich verschlechtert, allgemeine Körperschwäche, außerdem Mundtrockenheit.
78	Periorale Dyskinesien, darauf wird eine Amp. Akineton i.v. gegeben. In den folgenden 10 Min. geringe Besserung mit deutlicher Euphorisierung, im Laufe der nächsten 2 Stunden bildet sich die Euphorie wieder zurück und das periorale "Mümmeln" tritt wieder hervor. Daneben klagt der Pat. über Kraftlosigkeit, und Schwindelanfälle. Er fühle sich immer müde und unwohl. Eine Dosisreduktion wird geplant.
92	75 mg BP-Dec. i.m. Die Dyskinesien sind beinahe verschwunden, geringer Rigor ist festzustellen. Pat. fühlt sich wohl.
	Ende des Programms, da der Pat. zum neuen Termin nicht mehr erscheint.

Nr. 15 M.Ch. weibl. 31 J. ICD Nr. 295,6

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar aber zeitlich, örtlich und situativ nur ungenau orientiert.
Die Psychomotorik deutet große Unruhe und Getriebenheit an. Die Pat. vollführt theatralische und manirierte Bewegungen, die sie in einem bizarren Tanz durch die ganze Station tragen. Der Affekt wechselt dabei ständig zwischen Trauer, Mißtrauen und Verzückung. Der Gedankengang wirkt völlig zerfahren und inkohärent, teils gesperrt, zwischendurch perseveriert die Pat. ein einschießendes Wort, redet vorbei oder stößt kurze Satzbruchstücke aus. Inhaltlich ist aus ihrem Verhalten Personenverkennung zu vermuten, Wahnwahrnehmungen werden jedoch nicht geäußert. Es geht dennoch eine deutliche Wahnstimmung von ihr aus.
Sinnvolle Angaben können von ihr nicht gemacht werden.

14.4. Beginn des Programms

Tag	0 - 7	20 mg BP p.o. nach dem sich die Pat. sehr unruhig und erregt verhält.
	2	Pat. jetzt deutlich ruhiger, ein sinnvolles Gespräch aber immer noch nicht möglich.
	6	Die formale Denkstörung hält an, es gelingen aber sinnvolle und verständliche Sätze. Innere Unruhe und Ängstlichkeit werden durch äußerlich freundliche Zuwendung kaum verborgen.
	8	200 mg BP-Dec. i.m. Die affektive Instabilität hält an, gegen Abend zunehmende Unruhe mit Selbstbeschädigungsversuchen, deshalb 20 mg BP p.o.
	13	Beteiligt sich jetzt am Stationsleben.
	14	Die Pat. erzählt von ihren Halluzinationen und Personenverkennungen. Das Denken erscheint jetzt geordneter, die Stimmungslage bleibt aber instabil. Interpersonaler Kontakt läßt sich gut herstellen.
	15	10 mg BP p.o.
	16	Affekt wird adäquater, die Grundstimmung ist aber noch ängstlich-deprimiert, jedoch nicht mehr so traurig.
	17	10 mg BP p.o. Wirkt aufgeschlossener
	19	20 mg BP p.o.
	21	20 mg BP p.o. In der letzten Nacht vermehrt Unruhe und Ängstlichkeit verbunden mit Schlafstörungen
	24	20 mg BP p.o. erneut nachts unruhig und weinerlich, nach der oralen Zusatzmedikation am Tag darauf leicht euphorisch, ohne formale oder inhaltliche Denkstörungen. Affekt eher starr.

Es findet sich ein leichtes Zahnradphänomen im Ellenbogengelenk, deshalb

23 - 40 4 mg Akineton p.o./d

26 20 mg BP p.o.

28 20 mg BP p.o.

30 10 mg Auffällig jetzt die Affektinkontinenz, die geringe Modulationsfähigkeit im Gespräch.

31 In der Arbeitstherapie arbeitet sie gut mit, ist aber leicht aus der Fassung zu bringen.

34 Logorrhoe

34 - 41 10 mg BP p.o./d

42 - 44 5 mg BP p.o./d

49 200 mg BP-Dec. i.m.
Nach wie vor affektlabil, schläft schlecht, klagt über Hypersalivation, geht weiter zur Arbeitstherapie.

57 - 63 4 mg Akineton p.o./d

63 Entlassung
Die Hypersalivation ist zurückgegangen, Hyperventilation bei Aufregung.

76 150 mg BP-Dec. i.m. Diskreter Rigor an beiden Handgelenken, psychopathologisch geringfügig gebessert.

104 150 mg BP-Dec. i.m. Appetitsteigerung, Hypersalivation, psychopathologisch unverändert.

104-141 8 mg Akineton p.o./d und 5 mg BP p.o./d

134 150 mg BP-Dec. i.m. Hypersalivation gebessert, Appetit noch immer gesteigert, die sehr störende Hyperventilation ist durch Akineton nicht zu beeinflussen. Psychopathologisch steht die Affektinkontinenz und Gespanntheit im Vordergrund.
Zusätzlich 5 mg BP p.o./d

141-164 Akinetonreduktion auf 6 mg p.o./d
Nach wie vor deutliche Gespanntheit, Hyperventilation und depressive Stimmung.
2,5 mg BP p.o./d

155 Geringfügige Besserung der Atemstörung, Dosisreduktion

164 150 mg BP-Dec. i.m., zusätzlich 1,5 mg BP p.o./d

Die Pat. bestand in der Folgezeit ein Dolmetscherexamen, exazerbierte wenige Wochen später mit depressiver, zerfahrener Symptomatik, so daß sie einige Tage in die Klinik aufgenommen wurde, wo die Symptome schon am ersten Tag verschwanden.

Nr. 17 L.M. männl. 44 J. ICD Nr. 295,6

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar und voll orientiert.
In Antrieb und Psychomotorik etwas verlangsamt.
Das inhaltliche Denken ist bestimmt durch Versündigungs-Bestrafungsvorstellungen und paranoide Beziehungsideen.
Formal erscheint das Denken geordnet, auch sind keine Anzeichen für Halluzinationen oder Ich-Störungen zu erfragen.
Er schildert seine Gedanken mit flachem, starrem Affekt, der Ängstlichkeit und Hemmung andeutet. Keine Suizidalität.
Am Tag nach der Aufnahme fühlt sich der Pat. schon deutlich besser.

23.4. Beginn des Programms

Tag	0 - 3	10 mg BP p.o./d
	4 - 6	15 mg BP p.o./d In der ersten Woche verändert sich der Zustand des Pat. kaum. Er äußert weiterhin Schuldideen, der Antrieb bleibt vermindert, der Affekt flach.
	7	200 mg BP-Dec. i.m.
	12	Nur noch seltene Schuldideen. Weiterbestehende Antriebsstörungen. Der Pat. meint, daß ihm der Aufenthalt in der Klinik nicht mehr viel bringe, möchte bald entlassen werden.
	18	4 mg Akineton p.o. geringes Parkinsonoid
	20	Entlassung. Ein neuer Termin wird nicht wahrgenommen.
8 Monate später:		Erneute stationäre Aufnahme wegen starker Angstzustände, die aber schnell verfliegen und nach 1 Woche eine Entlassung rechtfertigen. Antriebsstörung und Affektstarrheit sind als Defektzustand zu werten.

Nr. 18 F.M. männl. 20 J. ICD Nr. 295,4

Aufnahmebefund:

Waches Bewußtsein, unscharfe Orientierung über Ort, Zeit und Situation. Auffassungs- und Konzentrationsschwierigkeiten sowie Erinnerungslücken was die vergangene Woche betrifft. An formalen Denkstörungen werden Inkohärenz der Themenwahl, Gedankenabreißen, Wiederholen stereotyper Redewendungen und Logorrhoe deutlich.
Inhaltlich imponieren Wahneinfälle, Beziehungs- und Verfolgungsideen. Außerdem schildert er Erlebnisse von Fremdbeeinflussung. Affektiv verhält sich der Pat. inadäquat, wechselt zwischen den Extremen in schneller Folge. Gelegentlich wirkt er ratlos und verwirrt. Keine akustischen Halluzinationen.

6.5. Beginn des Programms

Tag	1	Psychisch gespannt und denkzerfahren, anhaltend paranoide Ideen.
	3	Leichte periorale Frühdyskinesien, deshalb 1 Amp. Akineton
	2 - 22	4 mg Akineton p.o./d Formal etwas geordneter, inhaltlich dauert die Wahnstimmung an.
	6	Deutlich gebessert, Wahneinfälle nur noch gelegentlich. Pat. beginnt sich zu distanzieren und in der jeweiligen Situation adäquat zu reagieren.
	0 - 7	15 mg BP p.o./d
	8	200 mg BP-Dec. i.m. Weiter gebessert
	18	Die produktiv psychotische Symptomatik ist abgeklungen.
	23	Entlassung. Bei einem neuen Termin lehnte der Pat. weitere Injektionen ab. Erneute stat. Aufnahme etwa 12 Monate später mit ähnlicher Symptomatik.

Nr. 19 H.R. weibl. 22 J. ICD Nr. 295,3

Aufnahmebefund:

Vigilanzlage und Orientierung unauffällig, in der Psychomotorik stark wechselnd mit lebhafter Mimik. Die Pat. beschreibt Konzentrationsschwierigkeiten, coenästhetische Störungen, die sich als Leib-Halluzinationen darstellen, Beziehungsideen und Gedankenausbreitung. Im formalen Denken treten Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Gesperrtheit und Verlangsamung in den Vordergrund. Es bestehen schon seit längerer Zeit Schlafstörungen.
Affektiv erscheint sie sehr labil, schwankt zwischen Traurigkeit und läppisch heiterer Stimmung.
Nach Anbehandlung mit Taxilan haben sich die Beeinflussungserlebnisse noch verstärkt, bei weiter inadäquatem Affekt.

28.4. Beginn des Programms

Tag 0 - 7	10 mg BP p.o./d
6	Die Affektlage ist jetzt eher euphorisch, im Denken beschleunigt. Die Pat. schildert subjektiv bessere Konzentrationsfähigkeit, paranoide Erlebnisse treten in den Hintergrund. Beginn der Arbeitstherapie.
8	100 mg BP-Dec. i.m.
13	Die coenästhetische Symptomatik hat sich verstärkt, bei wahnhafter Gewißheit um die Beeinflussung von außen. Zwar ist die Pat. zugänglicher geworden, insgesamt hat sich der Zustand unter Bromperidol objektiv verschlechtert im Sinne eines stärkeren Hervortretens psychotischer Symptome.
20	Die produktive Symptomatik hat sich noch verstärkt, bizarre Körperbeschwerden führen zu vermehrtem Leidensdruck, deshalb
20 - 23	zusätzlich 10 mg BP p.o./d
24 - 27	Virusgrippe
27	20 mg BP p.o. Leichtes Parkinsonoid 2 mg Akineton p.o.
28	15 mg BP p.o.
29 - 35	10 mg BP p.o./d
35	BP wird abgesetzt aufgrund der verstärkten psychotischen Symptome. Umstellung auf Haldol 10 mg Ende des Programms.
70	Entlassung in gut gebessertem Zustand. Medikation dauert an.

Nr. 21 K.G. männl. 31 J. ICD Nr. 295,7

Aufnahmebefund:

Bewußtseinsklar, lediglich grob orientiert, Gedächtnislücken, Merkfähigkeitsstörungen, unruhige Bewegungen der Hände, ständiges Zurechtlegen der Haare.
Formal: Perseverationen, erschwertes Denken, grüblerische Überlegungen über die Erlebnisse der letzten Zeit.
Inhaltlich: getragen von einer ausgeprägten Wahnstimmung sind akustische Halluzinationen, diffuses Beziehungserleben und diskrete Größenvorstellungen zu nennen, bei inhaltsarmen Aussagen oder Antworten.
Im Affekt wirkt der Patient subdepressiv, mit frei flottierenden Ängsten. Antriebsstörungen bestehen schon längere Zeit.

27.7. Beginn des Programms

Tag 0 - 4	7 mg BP p.o./d
5 - 7	10 mg BP p.o. Der Pat. ist ruhiger und ausgeglichener, nicht mehr so ängstlich. Kopfschmerzen.
8	150 mg BP-Dec. i.m. Diskrete Logorrhoe dauert an, sonst wesentliche Besserung der psychotischen Symptomatik.
14 - 16	Pat. paßt sich dem Stationsleben an, der Gedankengang wirkt jetzt zerfahren, der Antrieb erhöht.
18 - 22	5 mg BP p.o./d wegen stärkerer Unruhe. Teilnahme an der Arbeitstherapie.
23 - 35	7 mg BP p.o./d Die Logorrhoe hält an, der Pat. berichtet über sein Erleben der letzten Wochen.
35	200 mg BP-Dec. i.m.
43	Neue Phonemata angeregt durch Springbrunnengeräusch.
60	Gelegentlich noch Phonemata, Pat. distanziert sich jetzt völlig von den Vorstellungen der akuten Symptomatik. Pat. sucht einen Arbeitsplatz.
64	200 mg BP-Dec. i.m. Akineton 2 - 4 mg je nach Bedarf
70 - 78	Subjektiv fühlt sich der Pat. gut, er habe keine Konzentrationsstörungen oder Ermüdungserscheinungen mehr, die Stimmung sei aufgehellt, aber die Phonemata dauerten an. Objektiv gehobene Stimmung.
92	200 mg BP-Dec. i.m. Vereinzelt abends Akathisie, Pat. benötigt jedoch kein Akineton. Die Konzentration habe sich noch weiter gebessert, außerdem seien die Phonamata jetzt gänzlich fort.
112	Entlassung.

120	150 mg BP-Dec. i.m. Das gehoben-maniforme Zustandbild klingt ab.
150	100 mg BP-Dec. i.m. Pat. beginnt an seinem neuen Arbeitsplatz. Er fühlt sich angestrengt, schläft mittags. Abends Schlafstörungen. Kein Akineton.
175	100 mg BP-Dec. i.m. Pat. fühlt sich nun sehr gut, weniger erschöpft und wirkt viel aufgeschlossener. Er schläft tagsüber nicht mehr so häufig. Gelegentlich abends Akathisie und Schlafstörungen. Kein Akineton. Bei seinem Hobby, Aquarellmalerei, verspürt er keine Behinderungen der Feinmotorik der distalen Extremitäten.

Weiterer Verlauf unter Bromperidol-Decanoat i.m.:

Tag 192	Jetzt Akineton 2 - 4 mg/d wegen geringen Tremors, Verlangsamung der Feinmotorik, krisenhaft verschleiertem Blick, Unruhe in den Beinen beim Gehen. Psychisch lustlos, appetitlos (depressiv-asthenisches Syndrom). Wegen Kreislaufschwierigkeiten ein blutdruckstabilisierendes Medikament.
200	100 mg BP-Dec. i.m. leichte Besserung des Bildes.
230	75 mg BP-Dec. i.m.
260	75 mg BP-Dec. i.m. ausgeglichen, unauffällig
290	50 mg Haloperidol-Decanoat i.m.
320	50 mg Hal-Dec. i.m.
335	Depressiv, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Angst vor Dunkelheit. 1 mg Haldol p.o./d
343	Wieder ausgeglichener und aktiver.
350	50 mg Hal.-Dec. i.m. Orale Zusatzmedikation wird abgesetzt.
373	Stationäre Wiederaufnahme als Krisenintervention bei depressiv-suizidaler Symptomatik.

Nr. 22 H.G. weibl. 26 J. ICD Nr. 291,9

Aufnahmebefund:

Voll bewußt und orientiert.
In Antrieb und Psychomotorik unauffällig.
Die Pat. klagt über Konzentrationsstörungen in den letzten Wochen. Das formale Denken ist weitgehend geordnet, bei Ansprechen der psychotischen Inhalte beschleunigt sich der Gedankengang und wird assoziativ gelockert. Inhaltlich sind Wahneinfälle, paranoide Ideen und Beeinträchtigungserlebnisse zu erkennen. Akustische Halluzinationen elementarer Art werden mit ausgeglichenem und gut mitschwingendem Affekt vorgetragen. Die Pat. wundert sich, daß es ihr nach 4 stabilen Jahren jetzt so schlecht geht.

11.8. Beginn des Programms

Tag 3	Pat. fühlt sich subjektiv deutlich besser, empfindet weniger diffuse Angst und ist auch affektiv nicht mehr so beteiligt.
0 - 7	8 mg Bromperidol p.o./d
8	100 mg BP-Dec. i.m. Pat. verhält sich jetzt völlig unauffällig und äußert nur noch diskrete Ängste.
14	Verschlechterung der Symptomatik, Pat. wirkt unruhiger, berichtet von Zwangsgedanken und leidet erneut unter Angst. Im Affekt erscheint sie unbeteiligt, parathym. Tag 14 - 29:5 mg BP p.o./d
20	1 Amp. Akineton i.v. Parkinsonoid
30	Wiederholt drängen sich Zwangsgedanken der Pat. auf. Sie ist dabei sehr unruhig und ängstlich, befürchtet umgebracht zu werden oder sieht sich gerade dabei, einen anderen umzubringen. Bromperidol wird abgesetzt, dafür Atosil 100 mg in der Annahme, damit die Symptomatik besser zu dämpfen. In einer weiteren Exploration offenbart sich der hohe Alkoholkonsum, der möglicherweise zu einer alkoholbedingten Psychose geführt hat. Ende des Programms.
43	Entlassung in weitgehend gebessertem Zustand.

III VERZEICHNIS DER TABELLEN

		Seite
Tab. 1	Anamnesedaten der Patienten	21
Tab. 2	Diagnoseverteilung	25
Tab. 3	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung	26
Tab. 4	Dosierung oral	27
Tab. 5	Anzahl der Pat. mit best. Dosis p.o.	28
Tab. 6	Injektionsdosen	29
Tab. 7	Anzahl der Pat. mit best. Dosis i.m.	29
Tab. 8	Orale Zusatzmedikation	30
Tab. 9	Ø Gesamtmengen während der Intervalle	31
Tab. 10	Umgerechnete Tagesdosen eines Interv.	31
Tab. 11	Symptomauswertung AMP	34
Tab. 12	Syndromauswertung AMP	35
Tab. 13	BPRS Syndromscores	43
Tab. 14	Begleiterscheinungen ohne Statistik	51
Tab. 15	Antiparkinson Medikation	57
Tab. 16	Albumin-Daten	62
Tab. 17	Glucose-Daten	62
Tab. 18	Verschlechterung des mentalen Zustands bis 1 Jahr nach Entlassung	97

VERZEICHNIS DER FIGUREN

		Seite
Fig. 1	Altersverteilung	22
Fig. 2	Bisherige stat. Aufenthalte	23
Fig. 3	Krankheitsdauer seit Erstmanifestation	23
Fig. 4	Dauer der Symptomatik vor stat. Aufnahme	24
Fig. 5	Anzahl der teilnehmenden Patienten	27
Fig. 6-17	AMP Syndromprofile	36-41
Fig. 18a-f	BPRS Syndromprofile	44-46
Fig. 19	Webster Skala	52
Fig. 20	Simpson Skala	53
Fig. 21-24	Webster und Simpson-Skala bei weibl. männl., jüngeren und älteren Pat.	54-56
Fig. 25-26	Prolaktinspiegel bei Frauen und Männern	60
Fig. 27	Auffällige EEG-Befunde	65
Fig. 28-42	Pharmako-EEG Befunde	67-74
Fig. 43-46	Pharmako-EEG Veränderungen in Beziehung zum Ausgangswert	75-77
Fig. 47-48	Plasmaspiegel weibl. und männl.	80
Fig. 49	Korr. Plasmasp.-Dosen Tag 4	82
Fig. 50	Korr.-Plasmasp.-Dosen Tag 7	83
Fig. 51	Korr.-Plasmasp.-Dosen Tag 35	83
Fig. 52	Korr.-Plasmasp.-Dosen Tag 64	84
Fig. 53	Korr.-Plasmasp.-Dosen jüng. Pat. Tag 7	84
Fig. 54	Korr.-Plasmasp.-Dosen jüng. Pat. Tag 35	85
Fig. 55	Korr.-Plasmasp.-Dosen Frauen Tag 7	85
Fig. 56	Korr.-Plasmasp.-Dosen Frauen Tag 35	86
Fig. 57	Korr.-Plasmasp.-Dosen unter Erhalt-Th.	87
Fig. 58	Korr.-Plasmasp.-BPRS Summenscores	87
Fig. 59-76	Individueller Verlauf von Plasmasp. und BPRS Summenscores	89-95
Fig. 77	Korr.-Plasmasp.-Prolaktin Pat. Nr. 1 ..	95

IV LITERATURVERZEICHNIS

1 Bataille, M.
Preliminary note on the antipsychotic efficacy of bromperidol
Acta psychiat. belg. 78 (1978) 173 - 179

2 Bobon, D. P.
Tentative clinical profile of bromperidol
Acta psych. belg. 78 (1978) 190 - 196

3 Brannen, J. O., Mc Evoy, J. P., Wilson, W. H., Petrie, W. M., Ban, Th. A., Berney, S. A., Schaffer, J. D.
A Double-Blind Comparison of Bromperidol and Haloperidol in Newly Admitted Schizophrenic Patients
Pharmakopsychiat. 14 (1981) 139 - 140

4 Brasseur, R.
Clinical trial with Bromperidol in psychotic stages
Acta psychiat. Belg. 78 (1978) 110 - 117

5 Clarysse, H. J.
Use of bromperidol in psychotic outpatients
Acta psych. belg. 78 (1978) 129 - 133

6 Fleischhauer, J.
Treatment of female schizophrenic patients with bromperidol, a new neuroleptic drug of the butyrophenone group with medium duration of action
Acta psychiatrica belg. 78 (1978) 118 - 128

7 Haase, H. J., Kaumeier, S., Schwarz, H., Gundel, A., Linde, O. K., Maetz, H., Scheel, R., Stripf, A., Stripf, L.
Open study with Bromperidol (C-C 2489), a new Neuroleptic, for the Determination of the Neuroleptic treshold and the Neuroleptic-therapeutic Range
Pharmakopsychiatry 11 (1978) 81 - 85 Nr. 2

8 Hermans, D., Gelders, Y., Gould, S.E.
A pilot study of the therapeutic efficacy and safety of Bromperidol-decanoate in chronic schizophrenia:
A preliminary report
Serial Nr. R 46541 Janssen Research Products Information Service

9 Hermans, W.
Open study with bromperidol in hospitalized chronic schizophrenic patients
Acta psych. belg. 78 (1978) 89 - 95

10 Gardner, E.
The initial US-clinical experience in the management of schizophrenic patients with bromperidol
Acta psychiat. belg. 78 (1978) 134 - 146

11 McEvoy, J. P., Wilson, W. H., Ban, T. A., Brannen, J. O., Berney, S.
Bromperidol Maintenance in Schizophrenia
Pharmacopsychiatry 15 (1982) 95 - 96

12 Pöldinger, W., Bures, E., Haage, H.
Double-blind study with two butyrophenone Derivatives: Bromperidol vs Haloperidol
Int. Pharmacopsychiatrie 12 (1977) 184 - 192

13 Weiser, G.
Results of a clinical trial with bromperidol C - C 2489/21
Acta psychiat. belg. 78 (1978) 102 - 109

14 Woggon, B., Angst, J.
Double blind Comparson of Bromperidol and Perphenazine
Int. Pharmakopsychiat. 13 (1978) 165 - 176

15 Woggon, B.
Effects and side effects of bromperidol in comparison with antipsychotic drugs
Acta psychiat. belg. 78 (1978) 155 - 172

16 Adamson, L.
Chemistry and Parmacology of Long-Acting Fluphenazine Preparations
Dis. Nerv Syst. 34 (1973, April, May) 181 - 191

17 Alanen, Y. O., Räkköläinnen, V., Laakso, J.
Krankheitsmodelle bei Schizophrenie und die Bedürfnisangemessenheit der Behandlung
Nervenarzt 53 (1982) 150 - 153

18 Alarcon, R. de., Carney, M. W. P.
Severe depressive mood changes following slow-release intramuscular fluphenazine injections
Brit. Med. J. iii (1969) 564 - 567

19 Andreas, W.
Beitrag zur Langzeittherapie schizophrener Psychosen mit Retard-Neuroleptika
Medizin. Welt 23 (N. F.) (1972) 566 - 567

20 Angst, J., Battegay, R., Bente, D., Berner, P., Boeren, W., Heinemann, H., Heinrich, H., Engelmaier, M. P., Cornu, F. Dick, P., Hippius, H., Poeldinger, W., Schmidlin, P.
Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 19 (1969) 399 - 405

21 Angst, J., Frei, M., Scharfretter, Ch.,
Das Depotneuroleptikum Fluspirilene. Klinische Prüfung im offenen Versuch und als Doppelblindstudie im Vergleich mit Fluphenazin-Decanoat
Pharmacopsychiatr. 6 (1972) 13 - 28

22 Angst, J., Woggon, B.
Klinische Prüfung von fünf Depotneuroleptika. Vergleich der Wirkungsprofile von Fluphenazindekanoat, Fluspirilene, Penfluridol, Perphenazinoenanthat und Pipothiazinpalmitat.
Vortrag am Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
Nürnberg 1973

23 Ayd, F. J.
Neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: incidence, manifestations and management. In:
Ayd, F. J. jr. (ed)
The future of Pharmacotherapy. New Drug delivery systems.
International Drug Therapy Newsletter
Baltimore, Md. 1973 pp 77 - 88

Ayd, F. J., jr. (ed)
Depot-Fluphenazin-s: Twelve Years' Esperience
Ayd Medical Communications 1978, Baltimore Maryland

24 - Ayd, F. J., jr.
The Depot-Fluphenazines: Zwelve Years' Experience
pp 136 - 158

25 - Docherty, J. P.
Prophylactic Efficacy of Long-Acting Parenteral vs. Short-Acting Oral Phenothiazines in Schizophrenia
pp 13 - 22

26 - Dolon, P. T.
Long-Acting Injectable Neuroleptics an Community Psychiatry
pp 1 - 12

27 - Imlah, N. W., Murphy, K. P., Daniel, G. R.
The Results of Long-Term Treatment with Fluphenazine Decanoate
pp 23 - 32

28 - Lambert, P. A., Curti, R., de Maximy, B.
Long-Acting Neuroleptic Drugs in the Treatment of Chronic Alcoholism
pp 124 - 135

29 - Leff, J. P.
Psychophysical Monitoring of Social and Drug Effect in Schizophrenia
pp 33 - 45

30 - Sakalis, G., Sudilovsky, A., Traficante, L. J., Sathananthan, G. L., Rotrosen, J., von Vunakis, H., Gershon, S.
Clinical Response and Plasma Levels of Fluphenazine: Pharmacokonetic and Methodological Considerations
pp 72 - 87

31 Baumann, U.
Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopathologie-Skalen
Arch. Psychiat. Nervenkrankheiten 219 (1974) 89 - 103

32 Baumann, U., Rothweiler, R., Scheidegger, P.
Methodische Probleme bei Psychopharmakastudien, unter besonderer Berücksichtigung des AMP-Systems
Arzneim. Forsch. (Drug-Res.) 25 (1975) 270 - 273

33 Bianchi, A., Drago, F., Canonico, P. L., Guarcello, V., Carpiniello, B., Scapagnini, V.
Neuroendocrine effects of bromperidol
Acta psych. belg. 78 (1978) 69 - 82

34 Böning, J.
Wochentranquillizer, Indikation, Durchführung und Risiken der Therapie mit niedrigdosierten Depot-Neuroleptika
Nervenheilkunde 1 (1982) 30 - 33

35 Calil, H., Avery, D., Hollister, L., Creese, I., Snyder.S.
Serum levels of Neuroleptics Measured by Dopamine Radiorezeptor Assay and Some Clinical Observations
Psychiatry Res. 1 (1979) 39 - 44

36 Campbell, R. C.
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Ihm, P., (transl.)

37 Casey, D. E.
The differential diagnosis of tardive dyskinesia
Acta psychiatrica Scand- (Suppl.) 291 (1981) 71 - 82

38 Cassano, G. B., Placidi, G. F.
The use of long-acting neuroleptics in the acute psychoses
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 173 - 181

39 Clarc, B. R., Tower, B. B., Rubin, R. T.
Radioimmunoassay of Haloperidol in Human Serum
Life Sciences 20 (1977) 319 - 326

40 Cohen, B. M., Lipinski, J. F., Pope, H. G., Harris, P. Q., Altesman, R. I.
Neuroleptic blood levels and therapeutic effect
Psychopharmacol. (Berl.) 70 (1980) 191 - 193

41 Crane, G. E.
Factors predisposing to drug-induced neurologic effects.
In: Forrest, I.S., Carr, C. J., Usdin, E. (eds.)
Phenothiazines and structurally related drugs
New York: Raven Press 1974 pp 296 - 279

42 Crawford, R., Forrest, A.
Controlled Trial of Depot fluphenazine in outpatient schizophrenics
Brit. J. Psychiatry 124 (1974) 385 - 391

43 Curry, S. H., Whelpton, R., Schepper, P. J., Vranckx, S., Schiff, A. A.
Kinetics of Fluphenazine after Fluphenazine Dihydrochloride, enanthate and Decanoate. Administration to man
Br. J. Clin. Pharm. 7 (1979) 325 - 331

44 Davis, J. M.
Overview: Maintenance therapy in psychiatry
I. Schizophrenia
Am. J. of Psychiatry 132 (1975) 1237 - 1245

45 De Buck, R.
Panel discussion about the psycho-sozial aspects of depot-neuroleptics
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 203 - 207

46 Delay, J., Deniker, P.
Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 R. P.)
Ann. Méd.-Psychol. 110/2 (1952) 112 - 131

47 Dencker, S., Elgen, K. (eds.)
Depot Neuroleptic Treatment in Schizophrenia
Two double-blind-Trials with cis (z) Clopenthixol Decanoat and a Discontinuation Study
Acta psychiat. Scand. Suppl. 279, vo. 61 (1980) pp 77 - 91

48 Dencker, S. J.
The need for long-term neuroleptic treatment in Schizophrenia
Acta psychiat. Scand. (Suppl.) 291 (1981) 29 - 39

49 Dixon, W. J., Mood, A. M.
The statistical sign test
J. Amer. Statis. Ass. 41 (1946) 557 - 566

50 Dysken, M. W., Chang, S. S., Schaffer, Ch., Casper, R., Javaid, J. I., Davis. J. M.
Plasma levels and therapeutic efficacy of Fluphenazine Hydrochloride and Decanoate
Adv. in Biochem. Pharmacol. 24 (1980) 581 - 583

51 Eben, E.
Zu den biologischen Grundlagen der therapeutischen Wirkung von Neuroleptika
Lud.-Max.-Univers. Diss. München, 1978

52 van den Eeckhout, E., Belpaire, F. M., Bogaert, M. G., DeMoerloose, P.
Radioimmunoassay of Bromperidol and Haloperidol in human and canine plasma
Europ. J. Drug Met. Pharmacokon. Vol. 5, No. 1 (1980) pp 45 - 46

53 Eufe, R., Wegener, G.
Doppelblindvergleich von 2 Depotneuroleptika (Perphenazin-Önanthat und Flupentixol-Decanoat) bei chronischer Schizophrenie
Nervenarzt 50 (1979) 534 - 539

54 Fink, M.
The human EEG-Index of Clinical Activity of New Psychoactive Agents in:
The Thioxanthenes
Modern problems of Pharmacopsychiatry Vol. 2 pp 106 - 110
Verlag Karger Basel-New York 1969

55 Fink, M., Irwin, P., Weinfeld, R. W., Schwarzt, M., Lonney, A. H.
Blood levels and electroencephalographic effect of Diazepam and Bromazepam
Clin. Pharmacol. ther. 20 (1976) 184 - 191

56 Fiolet, J.
Experience with depot neuroleptics in ambulatory practice
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 182 - 188

57 Floru, L.
Aspekte der Langzeittherapie mit Langzeitneuroleptika
Praxisbezogene Erfahrungen und Betrachtungen
Fortschr. Neurol. Psychiat. 46 (1977) 82 - 104

58 Fünfgeld, E., W.
Einige Aspekte zur Depot-Therapie mit Neuroleptika
Effizienz - Pharmakokinetik - Psychologie in:
Gross, H., Solms-Rödelheim, W., hrsg.
Anwendung der Depot-Neuroleptika in der Praxis
2. Steinhofer Symposium Fakultas Verlag Wien, 1976

59 Geigy, J. R., AG (ed.)
Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl.
Geigy AG Basel 1969

60 Gerlach, J. P., Kramp, P., Kristjansen, P., Lauritsen, B., Lühdorf, K., Munkvad, J.
Peroral and Parenteral Administration of long-acting Neuroleptics: A double-blind Study of Penfluridol compared to Flupenthixol Decanoate in the Treatment of Schizophrenia
Acta Psychiat. Scand. 52 (1975) 132 - 138

61 Gerlac-, J.
Prevention / treatment of tardive dyskinesia
Acta psychiatrica Scand. (Suppl.) 291 (1981) 117 - 126

62 Gibson, A. C.
Depot injections and tardive dyskinesia
Brit. J. Psychiatry 132 (1978) 361 - 365

63 Gibson, A. C.
Incidence of tardive dyskinesia in patients receiving depot neuroleptic injection
Acta psychiatrica Scand. (Supp.) 291 (1981) 111 - 114

64 Graefe, F.
Ein neuer Weg zur Dauerbehandlung chronischer Psychosen
Nervenarzt 6 (1968) 297 - 281

65 Gross, H., Kaltenbäck, E., Pfolz, H.
Eleven years of experience with depot neuroleptics
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 128 - 132

66 Haring, C., Tegeler, J., Lehmann, E., Ptock, W. D.
Social aspects of therapy with depot neuroleptics in the federal republic Germany
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 189 - 202

67 Harrison's Principles of Internal Medicine
Isselbacher, K. J., Adams, R. D., Braunwald, E., Petersdorf R. G., Wilson, J. D.(ets.)
9th ed, McGraw Hill Kogakusha LTD Tokyo (student edition)
a) pp 1669, b) pp A-2

68 Helmchen, H., Hippius, H.
Psychische Nebenwirkungen der psychiatrischen Pharmakotherapie. In:
Kranz, H., Heinrich, K. (eds.)
Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie
Thieme Verlag, Stuttgart 1964

69 Helmchen, H., Hippius, H.
Erscheinungsweisen depressiver Syndrome unter der Therapie mit Neuroleptika
In: Heinrich, K. (ed.)
Pharmakopsychiatrische Probleme in Klinik und Praxis
Schattauer V. Stuttgart, 1969 pp 61 - 67

70 Helmchen, H.
Forschungsaufgaben bei psychiatrischer Langzeitmedikation
Nervenarzt 49 (1978) 534 - 538

71 Helmchen, H.
Neuroleptische Langzeitmedikation in der Praxis
M. Kurse ärztl. Fortbild. 29 (1979) 24: 80

72 Herrmann, W. M., Kubicki, St.
Beispiele für die Projektion von Substanzwirkungen typischer Psychopharmaka auf eine elektrophysiologische Meßebene.
EEG-EMG 12 (1981) 21 - 32

73 Herz, I. M., Szymanski, H. U., Simon, J. C.
Intermittent Medication for stable Schizoph-enic Outpatients:
An Alte native to Maintenance Medication
Am. J. of Psychiatry 139 (1982) 7: 918 - 922

74 Herz, I. M., Melville, C.
Relapse in Schizophrenia
Am. J. of Psychiatry 137 (1980) 7: 801 - 805

75 Hinterhuber, H.
Zur Strategie des Einsatzes von Depotneuroleptika
Therapiewoche 27 (1977) 3625 - 3632

76 Hirsch, S. R.
Outpatient Maintenance of Chronic Schizophrenic Patients with Long-Acting Fluphenazines:
Double-Blind Plazebo Trial
Brti. Med. J. 1 (1973) 633 - 637

77 Hogarty G. E., Goldberg, S. C.
Drugs and sociotherapie in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rate
Arch. Gen. Psychiatry 28 (1973) 54 - 64

78 Hogarty, G. E., Goldberg, S. C., Schooler, N. R., Ulrich, R.F.
Drugs and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates
Arch. Gen. Pxychiatry 31 (1974) 603 - 608

79 Immich, H.
Medizinische Statistik. - Eine Einführungsvorlesung
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1974

80 Innis, R. B., Snyder, S.
Neuroleptic Radiorezeptor Assay and Evaluation of a Tricyclic Antidepressant Assay Using 3 H Imipramine
Psychopharm. Bull. 16 July 80, 80 - 82

81 Itil, T., Keskiner, A., Han, H., Hsu, W., Ulett, G.
EEG Changes after Fluphenazine Enanthate and Decanoate Based on Analog Power Spectra and Digital Computer Period Analysis
Psychopharmacologia (Berl.) 20 (1971) 230 - 241

82 Itil, T.
Quantitative Pharmaco-Electroencephalography in:
Psychotropic Drugs and the Human EEG
Modern Problems of Pharmacopsychiatria vol. 8, pp 43 - 75
T. Itil (ed.)
Verlag Karger Basel New York 1974

Janssen Research Products Information Service

83 - Heykants, J., Niemegeers, C. J. E.
Pharmacokinetics of bromperidol after intramuscular injection of bromperidol decanoate in dogs.
A comparison with haloperidol decanoate
Serial Nr. R 46541/2

84 Joergensen, A., Overø, K. F., Hansen, V.
Metabolism, Distribution and Excretion of Flupenthixol Decanoate in Dogs and Rats
Acta pharm. et toxicol. 29 (1971) 339 - 358

85 Joergensen, A.
Diskussionsbeitrag
Acta psychiatrica Scand. (Suppl.) 291 (1981) S. 61 - 64

86 Johnson, D. A. W.
The side-effects of Fluphenazine-Decanoate
Brit. J. Psychiat. 123 (1973) 519 - 524

87 Johnson, D. A. W.
Observations on the Dose Regime of Fluphenazine Decanoate in Maintenance Therapy of Schizophrenia
Brit. J. Psychiat. 126 (1975) 457 - 461

88 Johnson, D. A. W.
Weight changes with depot neuroleptic maintenance therapy
Acta psychiat. Scand. 59 (1979) 525 - 528

89 Johnson, D. A. W.
Depressions in Schizophrenia: Some observations on prevalence, aetiology and treatment
Acta psychiat. Scand. (Suppl.) 291 (1981) 137 - 144

90 Johnson, D. A. W.
Long-term maintenance treatment in chronic schizophrenia
Some observations on outcome and duration
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 161 - 172

91 Johnson, D. A. W.
Oral versus depot medication in schizophrenia
Acta psychiatrica scand (Supp.) 291 (1981) 56 - 60

92 Jus, A., Pineau, R., Lachance, R., Pelchat, G., Jus, K., Pires, P., Villeneuve, R.
Epidemiology of tardive dyskinesia Parts I & II
Dis. Nerv. Syst. 37 (1976) 210 - 214, 257 - 261

93 Kane, J., Rifkin, A., Quitkin, F., Nayak, D., Saraf, K., Ramos-Lorenz, J., Klein, D., Sachar, E.
Low Dose Fluphenazine Decanoate in Maintenance Treatment of Schizophrenia
Psychiatr. Res. 1 (1979) 341 - 348

94 Kendall, M. G.
Rank Korrelation methods
3rd ed. pp 38 - 41
Griffin London, 1962

95 Kinross-Wright, J., Vogt, A. H., Charalampous, K. D.
A new method of drug therapy
Am. J. Psychiatry 119,8 (1963) 779 - 780

96 Klawans, H. J., jr.
The Pharmacology of Extrapyramidal Movement Disorders
IV The Pharmacology of Tardive Dyskinesia
A Dopaminergic Mechanismus
Verlag S. Karger New York (1973) pp. 64 - 70

97 Kristjansen, P.
Approach to the Problem of Preventing Hazards of Long-Term Neuroleptic Treatment and of Avoiding Unnecessary Drugs
Adv. Biochem. Pharmacol. 24 (1980) 505 - 511

98 Kolakowska, T., Wiles, D. H., Gelder, M. G., McNeilly, A.S.
Clinical significance of the drug, some of its metabolites and prolactin in patients receiving longterm phenothiazine treatment
Psychopharmacology 49 (1976) 101 - 107

99 Kubiecki, St., Häller, L.
Systematische Einleitung der EEG Grundrhythmen und Normvarianten
EEG-Labor 2 (1980) 32 - 53

100 Lambert, P. A., Guinot, G., Chabannes, J. P.
Some aspects of the French contribution during the past ten years to the study and use of injectable long-acting neuroleptics
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 103 - 114

101 Langer, G., Sachar, E. J., Halpern, F. S., Gruen, P. H., Solomon, M.
The prolactin response to neuroleptic drugs. A test of dopaminergic blockades: Neuroendocrine studies in normal men
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 (1976) 996 - 1002

102 Leff, J. P., Hirsch, S. R., Gaind, R., Rohde, P. D., Stevens, B. C.
Life Events and Maintenance Therapy in Schizophrenic Relapse
Brit. J. Psychiat. 123 (1973) 659 - 660

103 Levine, J., Schooler, N. R., Cassano, G.
Place des neuroleptiques à action prolongée dans le traintement de la schizophrénie
Encéphale V (1979) 285 - 290

104 Linde, O.
Zum Stand der Psychopharmakologie
Portrait eines Neuroleptikums
Pharmazeutische Zeitung, Sonderdruck 121 Nr. 43
pp 1695 - 1704

105 Lindholm, H. Gullberg, B., Öhman, A., Sedvall, G.
Effects of Perphenazine Enanthate Injections on Prolactin Levels in Plasma from schizophrenic Women and Men
Psychopharmacology 57 (1978) 1 - 4

106 Lingjoerde, O.
Long-term neuroleptic treatment: Risks
Acta psychiatrica Scand. (Suppl.) 291 (1981) 65 - 69

107 Mann, H. B., Whitney, D. R.
On a Test wether one of two random variables is stochastically larger than the other
Ann. Math. Statist. 18 (1947) 50 - 60

108 Meltzer, H. Y., Fang, V. S.
The Effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients
Arch. Gen. Psychiatry 33 (1976) 279 - 286

109 Meyer, J. E., Muller, P., 1979
Presented at the International Workshop on the efficacy and risk of preventing relapse in schizophrenia with Neuroleptics
Göttingen, Februar 81

110 Michiels, M., Hendriks, R., Heykants, J.
RIA Determination of Haloperidol and Bromperidol, Manual for Radioimmunoassay
Janssen Pharmaceutica

111 Möller, H.-J., von Zerssen, D.
Depressive States Occuring During the Neuroleptic Treatment of Schizophrenia
Schizophrenia Bull. 8 (1982) 109 - 117

112 Moldenhauer, B.
Klinische und ambulante Erfahrungen mit dem Fluphenazin-Decanoat "Lyogen Depot", bei der Dauerbehandlung psychiatrischer Krankheitsbilder
Die medizin. Welt 21 (N. F.) (1979) 1150 - 1154

113 Mombour, W.
Syndrome bei psychiatrischen Erkrankungen - Eine vergleichende Untersuchung mit Hilfe von zwei Schätzskalen für den psychopathologischen Befund (IMPS-und AMP-Skalen)
Arch. Psychiat. Nervenkr. 219 (1974) 331 - 350

114 Naber, D., Ackenheil, M., Laakmann, G.
Basal and Stimulated Levels of Prolactin, TSH, and LH in Serum of Chronic Schizophrenic Patients Long-Term Treated with Neuroleptics. Relation to Psychopathology
Adv. Biochem. Psychopharm. 24 (1980) 419 - 423

115 Nasrallah, H. A., Rivera-Calimlim, L., Rogol, A., Grillen, J. L., Wyatt, R. J.
Fluphenazine decanoate: plasma concentrations and clinical response
Psychopharmacology Bull. 14 (1978) 46 - 47

116 Nasrallah, H. A.
Neuroleptic Plasma Levels and Tardive Dyskinesia: A possible Link?
Schizophr. Bull. 6 (1980) 4 - 7

117 Ostaptzeff, B., Ostaptzeff-Lavoine, Delagraeve, F.
La relation soigné - sognant sous neuroleptique-retard
Ann. Méd.-psychol. II (1969) 564 - 567

118 Overall, J. E., Gorham, D. R.
The Brief Psychiatric Rating Scale
Psychological Reports 10 (1962) 799 - 803

119 Overall, J. E., Gorham, D. R.
047 BPRS Brief Psychiatric Rating Scale In: Guy, W. (ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed.
Rockville Maryland 1976 pp 157 - 169

120 Pelc, I.
Long-acting neuroleptics and therapeutic relationship
Acta psychiat. belg. 81 (1981) 154 - 160

121 Perris, C.
Indications for long-term pharmacological treatment of schizophrenic syndromes
Pharmakopsychiatr. 9 (1979) 149 - 158

122 Pichlmayer, J., Lips, U.
EEG Effekte der Medikation mit Triflupromazin (Psyquil R), eine klinische Studie
EEG-EMG 12 (1981) 105 - 107

123 Pietzcker, A.
Langzeitmedikation bei schizophrenen Kranken
Nervenarzt 49 (1978) 518 - 533

124 Quitkin, F., Rifkin, A., Kane, J.
Long-acting oral vs. injectable antipsychotic drugs in schizophrenia: A one year double-blind comparison in multiple episode schizophrenics.
Arch. Gen. Psychiat. 35 (1978) 889 - 892

125 Raskind, M. A., Alvarez, C., Pietrzyk, M.
Helping the elderly psychiatric patients in crisis
Geriatrics 31 (1976) 51 - 56

126 Rifkin, A., Quitkin, F., Rabiner, C. J., Klein, D. F.
Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted schizophrenics.
I Relapse rates after on year
Arch. Gen. Psychiat. 34 (1977) 43 - 47

127 Rifkin, A.
The risk of long-term neuroleptic treatment of schizophrenia: Especially depression and akinesia
Acta psychiat. Scand. (Suppl.) 291 (1981) 129 - 135

128 Rivera-Calimlin, C., Nasrallah, H., Strauss, J., Lasagna,L.
Clinical response and plasma levels: Effect of dose, dosage schedule, and drug interactions on plasma chlorpromazine levels
Am J. Psychiatry 133 (1976) 646 - 652

129 Ropert, R.
Les aspects relationnels des thérapeutiques neuroleptiques-retard. In:
Durand, Ch., Burner, M. (eds.)
Institutions psychiatriques et neuroleptiques-retard
Adrint et Pierre, Paris, 1972

130 Rosadini, G., Samnita, W. G.
Wirkung von Perphenazin-Önanthat auf das quantitativ analysierte Wach-EEG von psychotischen Patienten
Int. J. Clin. Pharmacol. (1977) 519 - 525

131 Rosenblatt, J., Pary, R. J., Bigelow, L. B.
Measurement of Serum Neuroleptic Concentrations by Radiorezeptor Assay: Concurrent Assessment of Clinical Response and Toxicity
Psychopharm. Bull. 16 July 80, 78 - 80

132 Rüther, E., Schilkrut, R., Ackenheil, M., Eben, E., Hippius, H.
Clinical and biochemical parameters during neuroleptic treatment
I Investigations with Haloperidol
Pharmacopsychiatry 9 (1976) 33 - 36

133 Scharfretter, C. (red.)
Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP) (ed.)
Das AMP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972

134 Schilkrut, R., Rüther, E., Ackenheil, M., Eben, E., Hippius, H.
Clinical and biochemical parameters during neuroleptic treatment
III Primitive reflexes during neuroleptic treatment
Phyrmacopsych. 9 (1976) 43 - 47

135 Simpson, G. M., Angus, J. W. S.
A rating scale for extrapyramidal side effects
Acta Psychiat. Scand. 212 (1969) 399 - 405

136 Simpson, G. M.
Neurotoxicity of major tranquilizers. In:
Roisin, L., Shiraki, H., Grêvič, N. (eds.)
Neurotoxicology
Raven Press New York 1977, pp 1 - 7

137 Siberns, S.
Erfahrungen mit dem Depot-Neuroleptikum Flupentixoldekanoat - Eine Übersicht -
Pharmacopsychiat. 11 (1978) 186 - 198

138 Siris, S. G.
Use of antidepressant drugs in Schizophrenia
Arch. Gen. Psychiat. 35 (1978) 1368 - 1377

139 Spearman, C.
The proof and measurement of association between two things
Am. J. Psychol. 15 (1904) 72 - 101

140 Tegeler, J., Lehmann, I.
A follow-up study of schizophrenic outpatients treated with depot-neuroleptics
Prog. Neuropsychopharmacol. 5 (1981) 79 - 90

141 Tune, L. E., Creese, I., De Paulo, J. R., Slavneyk, P. R., Coyle, J. T., Snyder, S. H.
Clinical State and Serum Neuroleptic Levels Measured by Radiorezeptor Assay in Schizophrenia
Am J. Psychiatr. 137 (1980) 187 - 191

142 Webster, D. D.
Critical analysis of disability in Parkinson's Disease
Mod. Treatment 5 (1968) 257 - 282

143 Wilcoxon, F. Katti, S. K., Wilcox, R. A.
Critical values and probability levels for the Wilcoxon rank sum test and the Wilcoxon signed rank test
Lederle Lab., Div. Am. Cyanamid Comp.,
Pearl River, New York, August 1963

144 Wiles, D. H., Gelder, M. G.
Plasma Fluphenazine levels by RIA in Schizophrenic Patients treated with depot Injektions of Fluphenazine-Decanoate
Br. J. clin. Pharm. 8 (1979) 565 - 570

145 Wiles, D.
Tardive Dyskinesia and Depot Fluphenazine
Brit. J. Psychiatry 135 (1979) 382 - 383

146 Wiles, D. H., Gelder, M. G.
Plasma Fluphenazine Levels by RIA in Schizophrenic Patients treated with Depot Injections of Fluphenazine Decanoate
Adv. Biochem. Psychopharm. 24 (1980) 599 - 602

147 Willcoy, D. R. C., Gillan, R., Hare, E. G.
Do psychiatric patients take their drugs?
Brit. Med. J. 2 (1958) 488 - 490

148 Woggon, B., Angst, J., Margoses, N.
Gegenwärtiger Stand der neuroleptischen Langzeitbehandlung der Schizophrenie
Nervenarzt 46 (1975) 611 - 616

149 Zaragoza, H., Burner, M.
Use of Depot Neuroleptics in Amulatory Psychiatric Practice
Médicine et Hygiêne 29 (1971) 1302 - 1304

150 Zbinden, G., Ettlin, R., Bachmann, E.
Electrocardiographic Changes in Rats during Chronic Treatment with Antidepressant and Neuroleptic Drugs
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 30 (II) (1980) 1709 - 1715

151 Zwanikken, G. J., Remans, B., Dewulf, P., Amery, W.
Clinical evaluation of the long-acting injectable Neuroleptic Fluspirilene, in the treatment of schizophrenic and mentally retarded patients
Acta psychiat. Scand. 47 (1971) 334 - 348

V UNTERSUCHUNGSPLAN

Untersuchung: Bromperidol

Medikament:

Fall Nr. _____ Chargen Nr. _____

Name, Vorname _____ Geb.-Datum _____

Datum	Tag	Dosis	Ratings	Untersuchungen
	0	17^{00} 10mg	AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.Urinstatus,PRL,RR
	1			
	2		AMP3+4,BPRS,EPMS	
	3			
	4		AMP3+4,BPRS,EPMS	Plasmaspiegel
	5			
	6			
	7		AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,Ges.Lab.Urinstatus,PRL,RR
	8	Injektion		Plasmaspiegel
	9			
	10			
	11			
	12			
	13			
	14		AMP3+4,BPRS,EPMS	Plasmaspiegel, Ges.Labor
	15			
	16			
	17			
	18			
	19			
	20			
	21		AMP3+4,BPRS,EPMS	Plasmaspiegel, Ges.Labor
	22			
	23			
	24			
	25			

Untersuchungsplan Bromperidol - Seite 2

Datum	Tag	Dosis	Ratings	Untersuchungen
	26			
	27			
	28		AMP3+4,BPRS,EPMS	Plasmaspiegel, Ges.Labor
	29			
	30			
	31			
	32			
	33			
	34			
	35	Injektion	AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.PRL,Plasmasp.RR
	42		AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.PRL,Plasmasp.RR
	64	Injektion	AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.PRL,Plasmasp.RR
	92	Injektion	AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.PRL,Plasmasp.RR
	120	Injektion	AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.PRL,Plasmasp.RR
	150	Injektion	AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.PRL,Plasmasp.RR
	175	Injektion	AMP3+4,BPRS,EPMS	EEG,C-EEG,EKG,Ges.Lab.PRL,Plasmasp.RR

VI TESTBOGEN FÜR EXTRAPYRAMIDALE BEGLEITWIRKUNGEN BEI BROMPERIDOL

A) BEFUNDE 0 1 2 3

Datum											
1. Vegetat. Befunde: Schwindel											
Agrypnie											
Hypersomn.											
Mundtrockh.											
Sialorrhoe											
Schwitzen											
Dermatograph.											
Cephalgie											
2. Gatroint. Befunde: Appetitvermehr.											
Appetitvermind.											
Übelkeit											
Erbrechen											
Diarrhoe											
Obstipation											
3. Kardiovask. Bef.: RR im Liegen											
RR im Stehen											
Puls im Liegen											
Puls im Stehen											

Bemerkungen:

Datum											
4. Neurolog. Befunde:											
BSR											
TSR											
PSR											
ASR											
Babinski											
Fußklonus[1]											
Patell.Klon.[1]											
Glabella-R.											
orbicularis oris, perioral.R.											
Palmomental											
5. Dyskinesien											
Zungen-Schlund											
Hals											
Rumpf											
Extremität											
B) WEBSTER RATING SCALE											
I Bradykin.Hände											
II Rigidität											
III Haltung											
IV Mitschw.d.Arme											
V Gang											
VI Tremor											
VII Facies											
VIII Seborrhoe											
IX Sprache											
X Selbständigk.											

1) e = erschöpflich u = unerschöpflich

Datum											
SIMPSON RATING SCALE											
I Gang											
II Tremor											
III Armfall											
IV Rigor Schulter											
V Rig.Ellbogen											
VI Rig.Handgelenk											
VII Speichelfluß											
VIII Glabell.Refl.											
IX Beinpendeln											
X Kopffall											
Tremor											
Haltungstr.											
Ruhetremor											
Intensionstr.											
veget. Tremor											
AKATHISIE											

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Rüther für die Überlassung der Arbeit, die großzügige Unterstützung während der Durchführung und die Möglichkeit, so vieles zu lernen.

Herrn Dr. E.Eben danke ich für die vielfältigen Anregungen, die Durchsicht des Manuskripts und für zwei glückliche Jahre.

Druck: Moserdruck Garmisch-Partenkirchen

Lebenslauf

Annette Konstanzer

geb.	: 1. Mai 1956
in	: Garmisch-Partenkirchen
1962 bis 1966:	Volksschule Partenkirchen
1966 bis 1975:	Werdenfelsgymnasium Garmisch-Partenkirchen mit Abschluß Abitur
1975 bis 1978:	Studium der Rechtswissenschaften, Psychologie und Kunstgeschichte in Freiburg i. Br. und Heidelberg
seit 1978	: Studium der Medizin an der Ludwig Max.-Universität in München